

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

EAP DE TECNOLOGIA MEDICA

**UTILIDAD DEL COCIENTE INHIBITORIO EN LA
INTERPRETACION DEL ANTIBIOGRAMA PARA
ENTEROBACTERIAS AISLADAS DE UROCULTIVOS
EN PACIENTES AMBULATORIOS, HOSPITAL
NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO
(HONADOMANI) “SAN BARTOLOME” FEBRERO -
DICIEMBRE 2014 LIMA-PERU**

TESIS

**Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en Área de
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica**

AUTOR

Karina Meliza Verástegui Pereira

ASESOR

Elizabeth Pareja Cuadros

Lima – Perú

2015

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la fuerza espiritual, salud y permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. A mi madre, por ser el pilar importante, quien me dio la vida, cariño y apoyo incondicional. A mi padre, por siempre estar ahí conmigo, por los consejos a sabido guiarme, valores, la fuerzas para siempre seguir adelante; por ser ambos mi motivo de impulso a cumplir mis sueños. A mis hermanos y cuñados, quienes siempre me brindaron su apoyo y compartir conmigo buenos y malos momentos. A todos ellos hago esta dedicatoria desde el fondo de mi corazón.

Karina M. Verástegui Pereira

AGRADECIMIENTO

Agradezco ante todo a DIOS, por darme salud y protegerme durante todo mi camino, en darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida, y así conseguir mis sueños logrando concluir mi tesis.

Doy gracias a mis padres, Carlos W. Verástegui Pascual y Rebeca T. Pereira Araujo, por siempre estar conmigo cuando los necesito, por el apoyo, educación, amor y esfuerzo que tienen conmigo de manera incondicional, en poder brindarme valores, fuerzas para seguir adelante, del cual les estaré eternamente agradecida.

A mis hermanos y cuñados, quienes estuvieron siempre conmigo brindándome su apoyo y consejos en todo momento.

A Lic. Elizabeth Pareja, asesora de tesis, quien me brindo la orientación adecuada en la realización y la culminación en esta etapa de mi vida, gracias por su paciencia y dedicación.

Doy gracias al Lic. Javier Soto Pastrana, quien siempre estuvo ahí durante todo el camino para culminar mi tesis, me brindó su apoyo profesional incondicional; es una gran persona con una humildad y de conocimientos admirables.

A Lic. César Gutiérrez Villafuerte, por su valiosa guía y asesoramiento estadístico. Siendo una persona muy amable y cordial, muchas gracias por haberme tenido paciencia.

A todo el personal del área de microbiología del laboratorio del Hospital Nacional Docente Madre Niño (Honadomani) "San Bartolomé", quienes también fueron partícipes en el proceso de mi trabajo, gracias a todos por siempre estar dispuestos a brindarme su apoyo incondicional.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	8
CAPÍTULO I.....	10
1.1 INTRODUCCIÓN.....	10
1.2 PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.3 JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	14
CAPÍTULO II.....	16
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Definiciones.....	16
2.2 Principios farmacológicos.....	17
2.2.1 Farmacocinética de los Antibióticos.....	17
2.2.2 Farmacodinamia de los Antibióticos.....	17
2.3 Actividad antimicrobiana en orina.....	19
2.4 Concentración antibiótica en orina.....	19
2.5 Prueba de susceptibilidad antimicrobiana para las infecciones urinarias... ..	21
2.6 Lectura farmacodinámica a la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.....	23
2.6.1 Cociente Inhibitorio.....	23
2.7 Análisis PK/PD de los Antibióticos y puntos de corte Farmacodinámico.....	25
2.7.1 Aminoglucósidos.....	25
2.7.2 Fluoroquinolonas.....	28
2.7.3 Betalactámicos.....	31
CAPÍTULO III.....	34
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivos General.....	34
3.2 Objetivos Específicos.....	34
CAPÍTULO IV.....	35

4. MÉTODO.....	35
4.1 Tipo de estudio.....	35
4.2 Área de estudio.....	35
4.3 Población de estudio.....	35
4.4 Muestra y unidad de análisis.....	35
4.5 Variables e instrumento.....	36
4.6 Criterios de selección.....	37
4.7 Plan de procedimiento.....	38
4.8 Análisis de datos.....	53
CAPÍTULO V.....	55
5. RESULTADOS.....	55
CAPÍTULO VI.....	65
6. DISCUSIÓN.....	65
CAPÍTULO VII.....	69
7. CONCLUSIÓN.....	69
CAPÍTULO VIII.....	71
8. RECOMENDACIONES.....	71
CAPÍTULO IX.....	72
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
CAPÍTULO X.....	75
10. ANEXOS.....	75
Anexo 1.....	75
Anexo 2.....	75
Anexo 3.....	76
Anexo 4.....	77
Anexo 5.....	78
Anexo 6.....	79
Anexo 7.....	80
Anexo 8.....	82
Anexo 9.....	83
Anexo 10.....	84

RESUMEN

Introducción: La interpretación del antibiograma por la CLSI tiende a brindarnos cierta información para elegir mejor el antimicrobiano capaz de inhibir o disminuir el crecimiento bacteriano, sin embargo existe una falta de concordancia de la prueba de susceptibilidad in vitro de un patógeno aislado del tracto urinario con la respuesta de la eficacia clínica o selección del antibacteriano.

Objetivo: Determinar la utilidad del cociente inhibitorio en la interpretación del Antibiograma realizadas para enterobacterias aisladas de urocultivos positivos de pacientes ambulatorios.

Diseño: El estudio es Observacional descriptivo, transversal y prospectivo. Con un tipo de muestreo no probabilístico – por conveniencia.

Lugar: Realizado en los ambientes del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé (HONADOMANI).

Participantes: Los urocultivos positivos para IU no complicada a Enterobacterias que accedieron al Hospital Madre Niño San Bartolomé durante los meses de Setiembre a Diciembre del 2014.

Intervenciones: Se realizó la selección de muestras por fichas de trabajo tomando datos de procedencia del paciente, el tipo de uropatógenos monomicrobiano aislado, el recuento de colonias de los urocultivos positivos y su posterior realización de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana o antibiograma por disco difusión. Se aplicaron pruebas estadísticas descriptivas y diferencia de proporciones por el programa Excel v.2010.

Principales medidas de resultados: Sociodemográfica, relacionadas con pruebas diagnósticas (recuento de urocultivos), se evaluó el tipo de microorganismo presente en los cultivos y presencia de productores de betalactamasa.

Resultados: Fueron analizados 223 urocultivos positivos a enterobacterias en pacientes ambulatorios. El principal uropatógenos aislado fue Escherichia coli (86.5%). Se obtuvo una interpretación de respuesta terapéutica favorable por el cociente inhibitorio en todos los casos de cepas categorizadas como

sensible a Fluoroquinolonas, Betalactámico y aminoglucósidos. La cepas que fueron categorizadas como intermedio, se obtuvo en todas ellas una interpretación de respuesta terapéutica favorable por cociente inhibitorio con una frecuencia para cada antibiótico probado de: Ampicilina (5), Ceftriaxone (3), Gentamicina (4); y Ciprofloxacino (5); a excepción de la Amikacina que presentó un caso de cepa intermedio con una interpretación de respuesta terapéutica no favorable por CI. Por otro lado, se mostró que la cepas como intermedios para cefalotina por la interpretación convencional se obtuvo una interpretación de una respuesta terapéutica favorable con el CI en el 100%(52) de los hallados con un IC95% (-6.9% a 6.9%).

Para los casos de cepas categorizadas como "resistente", se observó un porcentaje de ellas interpretadas con una respuesta terapéutica favorable por el CI de 29.5% (13/44) para ceftriaxone, de 27.5% (11/40) para Gentamicina, 12.4% (11/89) para ciprofloxacino, y 8.1% (6/74) para cefalotina.

Se comparó la interpretación de sensibilidad para cepas de *E.coli* y cepas con presencia de BLEE, entre las dos interpretaciones. Para el primer caso, solo se observó para cefalotina con 58(30%) de cepas más sensible, interpretadas como respuesta terapéutica favorable significativo con un IC 95% (20.3% a 39.0%) dadas por el cociente inhibitorio. Para el segundo caso, de cepas *E.coli* productoras de BLEE mostró una diferencia significativa, a favor cepas interpretadas con respuesta terapéutica favorable por el CI para Ceftriaxone con 9(26.5%) con un IC95% (10.1% a 42.8%).

Conclusiones: El uso del cociente inhibitorio en la interpretación del antibiograma nos podría dar mayores alternativas en la elección terapéutica siempre que dichos resultados sean valorados a través de un seguimiento del paciente por el médico, siendo así se disminuiría con ello los casos de resistencia, el uso de antibióticos de amplio espectro, que además pueden ser costosos, y poder modificar la dosis, etc.

Palabras claves: Cociente inhibitorio, concentración máxima del antimicrobiano, antibiograma, concentración mínima inhibitoria, farmacodinamia, farmacocinética.

ABSTRACT

Introduction: The interpretation by the CLSI antimicrobial susceptibility tends to provide certain information to better choose the antimicrobial capable of inhibiting or reducing bacterial growth, but there is a mismatch of in vitro susceptibility testing of isolated urinary tract pathogen the response of the clinical efficacy of antibacterial or selection.

Objective: To determine the usefulness of the inhibitory quotient in the interpretation of Antibiogram made for enterobacteria isolated from urine cultures from outpatients.

Design: The study was a descriptive, transversal and prospective. With a type of non-probability sampling - for convenience.

Location: Made in microbiology laboratory environments National Teaching Hospital San Bartolomé Mother Child (HONADOMANI).

Participants: The positive urine cultures for uncomplicated UTI to Enterobacteriaceae who came to St. Bartholomew Hospital Mother Child during the months of September to December 2014.

Interventions: The selection of samples was performed by taking data worksheets of origin of the patient, the type of isolated uropathogens monomicrobial, colony counts of positive urine cultures and subsequent realization of antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion or susceptibility. Unlike descriptive statistics and tests of proportions by Excel v.2010 program they were applied.

Main outcome measures: sociodemographic, related diagnostic tests (urine cultures count), the type of organism present was assessed in the crops and the presence of beta-lactamase producers.

Results: There were 223 positive enterobacteriaceae in outpatient urine cultures. The main uropathogens isolated was *Escherichia coli* (86.5%). An

interpretation of favorable therapeutic response by the inhibitory quotient in all cases categorized as sensitive strains Fluoroquinolones, Betalactam and aminoglycoside was obtained. The strains were categorized as intermediate, an interpretation favorable therapeutic response was obtained for all inhibitory quotient with a frequency for each antibiotic tested: Ampicillin (5), Ceftriaxone (3), gentamicin (4); and Ciprofloxacin (5); Amikacin except that presented a case intermediate strain with an interpretation of therapeutic response CI unfavorable. Furthermore, it was shown that the strains as intermediates for the conventional interpretation cephalothin an interpretation of a positive therapeutic response with CI in 100% (52) of those found with a 95% CI (-6.9% to 6.9% was obtained).

For cases of strains categorized as resistant, a percentage of them performed with a favorable therapeutic response by the CI 29.5% (13/44) for ceftriaxone, 27.5% (11/40) for gentamicin, 12.4% was observed (11/89) to ciprofloxacin and 8.1% (6/74) to cephalothin. The interpretation of sensitivity for E. coli strains and strains with BLEE presence between the two interpretations were compared. In the first case, only it observed for cephalothin 58 (30%) of more sensitive strains interpreted as significant favorable therapeutic response with 95% (20.3% to 39.0%) given by the inhibitory quotient. For the second case of E.coli BLEE producing strains it showed a significant difference in favor strains with favorable therapeutic response interpreted by the CI to Ceftriaxone 9 (26.5%) with a 95% (10.1% to 42.8%).

Conclusions: The use of inhibitory quotient in the interpretation of susceptibility could give us more alternatives in the therapeutic choice provided that such results are assessed through monitoring of the patient by the physician, and still be diminished thereby cases of resistance, use of broad-spectrum antibiotics, which can also be expensive, and modify the dose, etc.

Keywords: inhibitory ratio, maximum concentration of antimicrobial susceptibility, minimum inhibitory concentration, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 Antecedentes

A nivel mundial, las infecciones del tracto urinario (ITU) se consideran un problema de salud común, tanto para pacientes ambulatorios y hospitalizados, reportándose aproximadamente 150 millones de casos al año ⁽¹⁾. Dándose con mayor frecuencia en mujeres ⁽²⁾.

Las Enterobacterias son los uropatógenos más frecuentemente reportados en las infecciones de vías urinarias en los pacientes ambulatorios, donde la *Escherichia coli* es la especie más predominante con un rango de 70 a 95% y un promedio de 82% en Sudamérica. En el Perú *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente aislado con un 81% ⁽³⁾, siendo un porcentaje que no ha variado en mucho en la actualidad.

La correcta categorización de las ITUs debe sustentarse en base a dos pilares: 1) Anamnesis y examen clínico y 2) El diagnóstico del laboratorio. Éste último, con lleva a un estudio del sedimento urinario orientando al diagnóstico y el urocultivo lo confirma cuantificando e identificando los agentes causales ⁽⁴⁾.

Los urocultivos procesados en los laboratorios de microbiología se realizan a diario, tomando ciertos criterios de interpretación (recuento de colonias, tipo de obtención de muestra, piuria, etc.) para la selección de urocultivos positivos donde posteriormente se realizan los estudios de sensibilidad a los antibióticos, también llamada antibiograma ⁽⁴⁾. Estas pruebas son técnicas in-vitro que comúnmente utilizan los métodos de disco difusión o microdilucion, este último incorporada en los equipos automatizados.

El objetivo de la interpretación del antibiograma para las infecciones urinarias (IU), es brindarnos cierta información para elegir el mejor agente antimicrobiano

evaluado que inhibe o disminuya el crecimiento bacteriano ⁽⁵⁾ basados en la respuesta in vitro de un uropatógeno frente un agente antimicrobiano.

En el reporte de los resultados de esta interpretación considera ciertos criterios de lectura dados por *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en los Estados Unidos, otorgando categorías de susceptible, intermedio y resistente, para la elección del antimicrobiano tomando en cuenta en forma general las concentraciones que alcanzan los antibióticos en el compartimiento plasmático y no a nivel urinario ^(3, 5,6). En un estudio in-vivo por Casellas et al. Demostraron que la concentración de sulbactam en orina de pacientes voluntarios alcanzo un alto valor superando el MIC siendo capaz de erradicar cepas de *E.coli* ⁽³⁾.

En las investigaciones de Casellas J M ^(3,7) también demostraron que los aislamientos infectantes que fueron considerados como "Resistentes" por el método de disco difusión obtuvieron la curación de las infecciones urinarias no complicadas del sexo femenino, con amoxicilina-sulbactam, existiendo una falta de correlación entre la sensibilidad in vitro de un patógeno bacteriano del tracto urinario a un antibiótico o agente antibacteriano y la respuesta clínica del paciente al fármaco en cuestión. Eudy W W. ⁽⁸⁾ encontró que solo el 66% de las infecciones con aislamiento sensible fueron curados, mientras que 60% de aquellos con aislamientos resistentes también se curaron.

Otros argumentos a favor de la importancia de la alta concentración de antibióticos en la orina para la inhibición del crecimiento, o erradicación de bacterias en la orina provienen de diferentes fuentes. Klastersky et al. ⁽⁹⁾ y Stamey et al. ⁽¹⁰⁾ destacaron la importancia de las altas concentraciones en la orina de los antimicrobianos correlacionando mejor los niveles inhibitorios que se encuentra en la orina con la curación clínica.

Esto se explicaría tras conocer el uso de índices farmacológicos, que fueron estudiados después de 60 años de tratamiento con antibióticos ⁽¹¹⁾. Son tres los principales índices o parámetros farmacodinámicos (PD) que se correlacionan con eficacia terapéutica: Cociente Inhibitorio (máxima concentración alcanzada

en el sitio de infección/MIC), tasa Área Bajo la Curva (ABC) de 24 horas/ MIC y tiempo que las concentraciones séricas superan el MIC del patógeno ($t > \text{MIC}$) (12).

El cociente inhibitorio es un parámetro farmacodinámico (PD) que considera dos factores que influyen en la utilidad potencial de un medicamento en una situación clínica específica, primero el MIC que define la potencia del antibiótico frente al patógeno y el segundo es la relación entre la concentración del antibacteriano que alcanzaría en orina y el MIC, esto vincula más robustamente el resultado clínico (13,14,15). Este parámetro PD se ha encontrado correlacionado con la eficacia de antimicrobianos como los aminoglucósidos, fluroquinolonas y Betalactámico. Los estudios farmacodinámicos en UTI son relativamente escasos, sin embargo otros estudios han demostrado que en cuanto a otros tipos de infecciones, un cociente entre 8-10 veces al valor del MIC del patógeno son para aminoglucósidos y fluroquinolonas; para las penicilinas y cefalosporinas deben de obtener cocientes superiores a 4 y 16 respectivamente para ser suficiente en erradicar el microorganismo patógeno (15).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El antibiograma actual tiene una interpretación microbiológica y epidemiológica, que se realizan para diferentes zonas de infección, donde habitualmente como valor de referencia se toma la concentración que se alcanza en el compartimento plasmático con una administración por vía intravenosa, ignorando otros compartimentos y otras dosificaciones (8). Por lo que, *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) en los Estados Unidos, trabaja con puntos de corte establecidos para concentraciones séricas.

Dean R. et al (16) y Eudy W (8), mencionan una falta de concordancia entre la prueba de sensibilidad in vitro de un patógeno aislado del tracto urinario con la probabilidad de la eficacia clínica o selección del antibacteriano. Sin embargo, la interpretación de rutina de los antibiogramas se basa en las concentraciones

séricas alcanzables que se prevé que se produzcan en respuesta a las infecciones urinarias.

Con esta interpretación del antibiograma con lleva a elegir un antimicrobiano contra la infección urinaria pudiendo implicar un aumento en la tasa de resistencia de los aislamiento de *Escherichia coli*. Chávez V. et al ⁽¹⁷⁾ y Caicedo P et al. ⁽¹⁸⁾ han reportado en pacientes ambulatorios un alto porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a amoxicilina/ac.clavulánico y ampicilina/sulbactam, dos penicilinas combinadas con drogas inhibitoras de betalactamasas, de 39% y 71% respectivamente; ampicilina (72.1%), así como a la cefuroxima sódica (una cefalosporina de segunda generación) de 24%, y con un 50% de resistencia que se describe solo a ciprofloxacino. Las tasas de resistencia más bajas se observaron en agentes como Amikacina (7.6%) y Gentamicina (19.8%) ⁽¹⁸⁾.

Además se menciona que las betalactamasas es la causa más común de resistencia a los agentes beta-lactámicos, siendo así para el caso de la amoxicilina- sulbactam responsable más del 95% de ocurrencia de resistencia ⁽¹⁹⁾. Teóricamente deberían fracasar los tratamientos con dichos antibióticos de IU bajas causadas por *E. coli*. Sin embargo, basados en investigaciones, Bantar et al. ⁽²⁰⁾ demostraron en estudio experimental en pacientes voluntarios, que a nivel urinario la actividad inhibitoria de amoxicilina-sulbactam alcanza un alto título inhibitorio (TIO) suficiente para erradicar cepas hiperproductoras de la betalactamasas TEM-1.

Ante ello desde el punto de vista de la microbiología clínica y enfermedades infecciosas es preciso disponer de criterios de interpretación claros que permitan predecir el éxito o el fracaso de un determinado antimicrobiano en el tratamiento de una enfermedad causada por un microorganismo concreto, tomando en cuenta para las infecciones urinarias que se debe considerar los niveles de antimicrobianos urinarios que pueden ser extremadamente altos de 100 a 1000 veces mayor en relación a los niveles en suero u otros tejidos ⁽⁶⁾, sobre todo cuando se consideran antimicrobianos con excreción renal

eliminándose mayormente en forma de metabolitos activos o como fármacos no metabolizados.

Por lo anterior mencionado se busca dar una mejor interpretación del antibiograma considerando la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) del antimicrobiano en orina (parámetro farmacocinético) como parte de la discusión final para la selección de un fármaco. Siendo el cociente inhibitorio un parámetro farmacodinámico, obtenido al dividir la concentración máxima del antibiótico alcanza en orina entre la mínima concentración inhibitoria (MIC), frente al patógeno nos permitirá elegir el antimicrobiano con la más alta probabilidad de éxito terapéutico.

En resumen, el uso apropiado de antimicrobianos debe considerar no sólo la sensibilidad *in vitro* demostrada al agente infeccioso del antibacteriano sino también tomar en cuenta detrás de ello la compleja interacción que ocurre entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria: farmacocinética y farmacodinamia (21). Dando de esta manera una mejor interpretación para un éxito de la terapia antimicrobiana a través de los reportes de resultados microbiológicos.

El presente estudio constituye un trabajo original, no existiendo reporte similar en la literatura donde se utiliza la base farmacodinámica por el cociente inhibitorio para explicar el probable efecto terapéutico de un determinado antibiótico en las infecciones urinarias por bacterias gram-negativas de pacientes ambulatorios.

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El presente trabajo fue realizado con la finalidad de evaluar la utilidad del cociente inhibitorio, dando éste una mejor interpretación de las cepas para los posibles éxito o fracaso de un determinado antimicrobiano para el tratamiento de las ITUs; de esta manera poder utilizar esta interpretación del antibiograma de los urocultivos, donde actualmente en los centros de salud

frecuentemente reportan la susceptibilidad a los antimicrobianos como sensible, intermedio o resistente.

Con esta nueva manera de interpretar los antibiogramas de los urocultivos nos acercamos a dar mejores propuestas "creíbles" del antimicrobiano, debido que el cociente inhibitorio toma en cuenta parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos ajustando de esta manera mejor a la realidad de un éxito o fracaso del antimicrobiano a elegir.

De esta manera también se intenta hacer un llamado a los profesionales de la salud (médicos, laboratoristas) para optar de una mejor interpretación de los antibiogramas de los urocultivos, y de esta manera, indirectamente estemos ayudando a través de los médicos a elegir un mejor antimicrobiano para el tratamiento del paciente a favor de un éxito terapéutico; y así evitamos que los clínicos usen inapropiadamente los antibióticos permitiendo la aparición de tasas de resistencia elevada, eviten el uso de antimicrobianos de amplio espectro que producen un alto costo de los tratamientos a los pacientes.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definiciones

Las IUs se refieren por la invasión de agentes bacterianos a nivel de las vías urinarias altas o bajas, que puede o no acompañarse de un cuadro clínico (4). Es por ello, que se realizan análisis microbiológicos de urocultivos para obtener el reporte del agente causal y su respectivo antibiograma.

En la interpretación de urocultivos se ha demostrado que considerar 10^5 UFC/ml como límite inferior para definir IU es un punto de corte de alta especificidad pero de baja sensibilidad (4).

El estudio del antibiograma está dado por valores cuantitativos como los halos de inhibición, expresados en mm, o concentraciones mínimas inhibitorias (MIC), expresados en $\mu\text{g/ml}$, que se traducen luego en categorías clínicas cualitativas (sensible, intermedio o resistente) reportándose finalmente en el informe microbiológico. La traducción de los valores cuantitativos en cualitativos atiende a criterios microbiológicos, farmacológicos y clínicos que se establecen por diferentes comités, entre los que destacan el del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) actualmente llamado Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en los Estados Unidos, el European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) en el ámbito europeo o la Mesa Española para la Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA) en España (13).

Actualmente el antibiograma tiene una interpretación microbiológica, epidemiológica y además farmacocinética/farmacodinámica. Por lo tanto, en la interpretación del antibiograma la categorización clínica de un microorganismo es imperativo conocer la farmacocinética de los antimicrobianos, así como todos los fenómenos que tienen lugar cuando se produce la interacción antimicrobiano-microbio (farmacodinámica).

2.2 Principios Farmacológicos

2.2.1 Farmacocinética de los Antibióticos

Es una parte de la farmacología clínica que se ocupa de los procesos de disposición de un fármaco cuando éste se administra a un huésped, donde comprende la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un antimicrobiano. En este proceso se definen términos como: biodisponibilidad, fijación proteica, volumen de distribución, aclaramiento, excreción, etc. Es el "movimiento" del fármaco a través de nuestro organismo.

2.2.1.1 Parámetros Farmacocinéticos (PK)

- ✓ **La concentración máxima (C_{máx}) o pico (*peak*)**, está dada por aquella concentración que llega a alcanzar el antimicrobiano en el punto de infección.
- ✓ **La vida media del antimicrobiano en el plasma (t_{1/2})**,
Se define como el tiempo que se requiere para que la concentración plasmática del mismo disminuya en un 50% luego de obtenido su equilibrio.
- ✓ **El área bajo la curva (Area under curve - AUC)**, que da cuenta de la exposición acumulativa del agente al antimicrobiano (21). (**Anexo 1**)

2.2.2 Farmacodinamia de los Antibióticos

La farmacodinamia describe la compleja relación que se establece entre el antimicrobiano y la bacteria (22). Es decir, estudia el efecto sobre los microorganismos (diana), así como sobre las células del huésped (toxicidad) (23)

Atendiendo a la actividad y duración del efecto bactericida de los antimicrobianos, éstos se han clasificado en 2 grandes grupos: tiempo-dependientes y concentración-dependientes (**Anexo 2**)

✓ **Tiempo-dependientes**

Los antimicrobianos con efecto "tiempo-dependiente" son aquellos que para ejercer su efecto bactericida precisan concentraciones ligeramente superiores a al MIC pero mantenidas en el tiempo; es decir, para ejercer su efecto bactericida se precisa que las concentraciones alcanzadas se mantengan durante un intervalo de tiempo suficiente, sin requerir, por otra parte, concentraciones excesivamente elevadas (betalactámicos, eritromicina, clindamicina, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, etc.) (23).

✓ **Concentración-dependientes**

Se trata de un efecto bactericida que se incrementa a medida que aumenta la concentración de antimicrobiano en el sitio de infección, esto es, cuanto mayor es la concentración mayor es el efecto bactericida (aminoglucósidos y fluroquinolonas).

La persistencia de la acción bactericida, en ocasiones es dependiente del efecto post antibiótico, siendo este un factor importante a considerar.

El **efecto postantibiótico (EPA)** suele ser otra variable a considerar y se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico *in vitro*. Los fármacos dependientes del tiempo presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto postantibiótico. Ejemplos de fármacos pertenecientes a este grupo son los betalactámicos y los antibióticos glucopéptidos. Los fármacos dependientes de la concentración bactericida y prolongado efecto post antibiótico, se tiene por ejemplo los aminoglucósidos, las fluroquinolonas y la daptomicina.

Si el antimicrobiano tiene un EPA, como los aminoglucósidos y quinolonas se puede establecer una pauta de dosificación que permita a los niveles de

antibiótico descender por debajo de la CMI durante parte del intervalo de dosificación, sin comprometer la eficacia del tratamiento ⁽²⁴⁾.

2.2.2.2 Parámetros Farmacodinamico (PD)

Los parámetros farmacodinámicos son expresados en función al MIC: $C_{m\acute{a}x}/MIC$, AUC/MIC o $T > MIC$.

Siendo $C_{m\acute{a}x}/MIC$ el parámetro PD utilizado en el presente trabajo, este índice se ha validado para antibióticos con acción bactericida dependiente de la concentración como aminoglucósidos y fluroquinolonas; donde más adelante se hablara.

2.3 Actividad antimicrobiana en Orina

La orina es un excelente medio de crecimiento para muchos microorganismos, sin embargo es uno de los principales medios de eliminación de antimicrobianos del cuerpo a través de la excreción renal. Los antimicrobianos pueden ser excretados sin cambios como también en fracciones de metabolitos inactivos o activos.

Existe una actividad antibacteriana intrínseca hacia los microorganismos en la orina. Bacterias anaeróbicas y ciertos organismos fastidiosos que pueden ser aislados de la uretra y flora periuretral no se multiplican en la orina. Esto parece ser por el pH urinario de 5.0, la osmoralidad, concentración de urea y agentes ácidos endógenos ⁽⁵⁾.

2.4 Concentración antibiótica en orina

Las concentraciones del fármaco que se alcanzan en orina tras una dosis terapéutica resultan bactericidas para *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, etc.

Nicolle LE. (5) mencionan que existen factores que determinan la actividad antimicrobiana en la orina afectando la concentración del antibiótico, siendo estos:

✓ **La Excreción Renal**

La concentración de cualquiera de los fármacos eliminados por orina están dada por tres distintos procesos renales:

1) Filtración Glomerular

Se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, depende de mucho del fármaco que sea de muy bajo peso molecular y baja unión de proteínas permitiendo la permeabilidad a nivel de los glomérulos.

2) Secreción Tubular

Consta de un proceso activo y pasivo. El transporte activo dado por un sistema de proteínas transportadoras específicos de sustancias endógenas hacia agentes ácidos y básicos, siendo los ácidos orgánicos los de mayor importancia para los antimicrobianos particularmente penicilinas, algunas cefalosporinas y quinolonas.

3) Reabsorción tubular

Se produce principalmente por difusión pasiva cuando la reabsorción de agua en el túbulo proximal y asa de Henle aumenta la concentración de fármaco en su luz, invirtiendo el gradiente de concentración. La reabsorción pasiva depende de la liposolubilidad del fármaco y, por lo tanto, del pH de la orina que condiciona el grado de ionización. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de ácidos débiles, como barbitúricos o salicilatos, mientras que la orina ácida favorece la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas o quinidina (5)

✓ **Efectos de la edad en la función renal**

Es muy importante la excreción renal con los años. Se dice que conforme uno va avanzando de edad el funcionamiento va fracasando. En los recién nacidos la madurez de los riñones es escasa, propiciando dosificaciones de intervalos prolongados. Conforme pasa el tiempo hay una pérdida de excreción tubular y baja capacidad de reabsorción con el aumento de la edad.

✓ **Metabolitos urinarios de los antimicrobianos**

Cuando los antimicrobianos no son excretados sin cambios; los metabolitos de estos compuestos originales son mayormente excretados por la orina. Algún ejemplo de metabolitos activos se incluye desacetyl cefotaxime

2.5 Prueba de susceptibilidad antimicrobiana para las Infecciones Urinarias

Los antibiogramas o pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos, tienden a brindarnos cierta información para elegir el mejor antimicrobiano que inhiba o disminuya el crecimiento bacteriano ⁽⁵⁾, asegurándonos una mayor probabilidad de éxito terapéutico en el caso de interpretarse las categorías como sensible y, por el contrario, de mayor probabilidad de fracaso terapéutico cuando se interpretan como resistente ⁽²⁵⁾.

El antibiograma es una técnica *in vitro* relativamente sencilla que denota su proceso una elección de antibióticos para la prueba, selección de organismos para la prueba de rutina, selección del método. Este último Los ensayos cualitativos tales como pruebas de antibióticos de disco, generalmente se hace referencia como técnica Kirby-Bauer, basándose en los siguientes principios.

Un disco de papel contiene una concentración del antibiótico. Este disco se aplica a la superficie de una placa de agar, generalmente agar Muller-Hinton, "sembrado" con una cepa del organismo a ensayar. Las placas se incubaron

durante la noche, después de que se lee la zona de inhibición sobre el disco, siguiendo la técnica estandarizada por la CLSI. Al final de realizar una prueba de susceptibilidad, ésta es interpretada y posteriormente reportada en un resultado microbiológico.

2.5.1 Reporte de resultados

El reporte está en base a los criterios microbiológico (corte epidemiológico o del "tipo salvaje"). Basado los puntos de corte en el estudio aplicando conocimiento farmacodinámico y farmacocinético de un gran número de aislados de una población tomando solo en cuenta el comportamiento plasmático, a través de una simulación de Monte Carlo ampliamente usada por EUCAST y en menor medida por CLSI ⁽²⁶⁾.

Estos criterios están basados en la respuesta *in vitro* de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. Los siguientes son los criterios de interpretación actualmente sugeridos por CLSI:

- 1) **Susceptible:** categoría que implica que los aislados son inhibidos por las concentraciones del agente antimicrobiano alcanzadas generalmente cuando se administra la dosis recomendada para el lugar de la infección.
- 2) **Intermedia:** Esta categoría incluye aislados en los que la el MIC del agente antimicrobiano que se acerca a las concentraciones alcanzadas en la sangre y los tejidos y para las que las tasas de respuesta pueden ser inferiores a las de los aislados sensibles. La categoría intermedia implica una eficacia clínica en localizaciones en las que los fármacos se concentra fisiológicamente (por ejemplo, quinolonas y betalactámicos en orina) o cuando pueden administrarse dosis del fármaco superiores a las normales (por ejemplo, betalactámicos). Esta categoría también incluye una zona tampón, que debe evitar que pequeños factores técnicos incontrolables

causen mayores discrepancias en la interpretación, especialmente en el caso de fármacos con márgenes de toxicidad farmacológica estrechos.

- 3) **Resistente:** Esta categoría implica que los aislados no son inhibidos por las concentraciones de antimicrobiano alcanzadas generalmente con una pauta nosológica normal o que los diámetros del halo de inhibición caen dentro del intervalo en el que es probable que haya mecanismos específicos de resistencia microbiana (ej., betalactamasas), y la eficacia clínica del agente frente al aislado no se ha demostrado fehacientemente en estudios de tratamiento.

Existe una nueva categoría **Susceptible de la dosis (SDD)** que depende mucho al cambio de dosificación, generalmente a una dosificación más alta de lo normal.

NOTA: La interpretación SDD es una nueva categoría para las pruebas de sensibilidad antibacteriana, aunque se ha aplicado anteriormente para la interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad antifúngica (véase el documento CLSI M27 -S4). El concepto de SDD se ha incluido dentro de la definición de la categoría intermedia para los antibacterianos. Sin embargo, esto a menudo se pasa por alto o no se entiende por los clínicos y microbiólogos cuando se informa de un resultado intermedio. La categoría SDD puede asignarse cuando se autoricen y se utilicen clínicamente dosis muy superiores a las que se utilizan para calcular el punto de corte susceptible, y donde se dispone de datos suficientes para justificar la designación y han sido revisadas. Cuando se utiliza la categoría intermedia, su definición se mantiene sin cambios ⁽²⁵⁾.

2.6 Lectura farmacodinámica a la prueba de susceptibilidad antimicrobiana

2.6.1 Cociente Inhibitorio

En 1981 se desarrolló un sistema para interpretar los datos de la concentración mínima inhibitoria que llamamos el cociente inhibitorio (CI) un parámetro

farmacodinámico. El CI es un número que indica el múltiplo del MIC que se espera con la dosis más baja de un agente antimicrobiano. Calculado de la siguiente manera:

$$\text{Cociente Inhibitorio (CI)} = \frac{\text{Nivel del pico alcanzable en el blanco (tejido o fluido)}}{\text{Concentración inhibitoria mínima (CMI) de patógenos}}$$

Se aplicaron inicialmente el sistema CI a la terapia parenteral, pero también se presta para el uso con agentes orales.

La efectividad de la $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$, viene dado al número de veces que el valor de $C_{\text{máx}}$ sobrepasa el valor del MIC. Además, después de que la concentración en el sitio de infección está por debajo del MIC puede seguir actuando frente al patógeno por un efecto postantibiótico para aminoglucósidos y fluroquinolonas (27).

Esto aplica un criterio farmacodinámico-clínico. Los datos obtenidos que utiliza este criterio se basan en estudios de laboratorio, realizados en modelos de infección en animales, que se extrapolan a humanos mediante la utilización de técnicas matemáticas o estadísticas. El punto de corte se elige finalmente teniendo en cuenta los parámetros PK/PD del antimicrobiano que predicen la eficacia *invivo* (28)

2.6.1.1 Concentración mínima Inhibitoria

La concentración mínima inhibitoria (MIC) de un antibiótico es la cantidad de agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de un microorganismo, tal como se mide por los ojos o por una máquina con la dispersión de luz. El MIC se determina generalmente con acordados número de bacterias, 10^4 o 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC), usando un caldo estándar o medio de agar que contiene antibióticos en diferentes concentraciones doble. Sin embargo, por otro lado Harold et al. (29), Edberg SC et al. (30) y Bamberger DM et al (31), mencionan que también se puede hallar la concentración inhibitoria por el

MIC en $\mu\text{g}/\text{ml}$ de manera indirecta con el halo de inhibición; ya que el MIC se ha correlacionado con el diámetro de la zona de inhibición (disco difusión Kirby-Bauer) trazado en el eje X y el valor del MIC trazado en el eje Y. Una línea de regresión se calcula para un gran número de bacterias, y se elige una zona de inhibición de X mm para representar el valor de la concentración mínima inhibitoria.

2.6.1.2 Máximo nivel de concentración del antimicrobiano

Los niveles de antibiótico en sangre elegido para uso intravenoso son aquellos que refleje el nivel alcanzado al final de 20 a 30 minutos infusiones, mientras que los niveles orales se basan en los picos conocidos a partir de estudios en los individuos normales, y pueden reflejar un nivel a una hora o dos horas, dependiendo de la cinética de absorción del antibiótico particular.

Las concentraciones urinarias elegidos son los encontrados en la orina durante las primeras horas después de la administración de la droga, luego, las concentraciones de algunos agentes en orina pueden ser marcadamente disminuidos si el individuo tiene insuficiencia renal con una tasa de filtración glomerular inferior a $30 \text{ ml} / \text{mm}$ y el agente en cuestión se elimina principalmente mediante filtración glomerular.

En cada caso, cocientes inhibitorios comunicados a un médico son aquellos apropiados para el sitio del cuerpo de la muestra, tales como suero, orina, bilis, o líquido cefalorraquídeo.

2.7 Análisis Pk/Pd de los antibióticos y puntos de corte Farmacodinámico.

2.7.1 Aminoglucósidos

2.7.1.1 Farmacocinética

➤ Absorción

Los Aminoglucósidos son drogas altamente polares, por este motivo, su biodisponibilidad oral es excesivamente baja y, lo que es peor, errático ⁽³²⁾.

La absorción de los aminoglucósidos a través de la mucosa o la piel es escasa, por ello, se descarta la vía oral o tópica para su administración, aunque debe tenerse en cuenta el aumento de absorción que se produce cuando la mucosa está inflamada o ulcerada (**Anexo 3, A**). Así pues, su administración debe ser parenteral (intramuscular o intravenosa).

Las concentraciones plasmáticas máximas (pico) se obtienen entre los 30 y 90 minutos cuando es utilizada la vía intramuscular y entre los 15 y 30 minutos cuando se utiliza la vía intravenosa ⁽³³⁾.

➤ **Distribución**

La distribución de los Aminoglucósidos es fundamentalmente extracelular (no hay mecanismos de transporte para aminoglucósidos en células eucariotas), y su volumen de distribución es similar al del líquido extracelular.

Debido a su gran hidrosolubilidad, los aminoglucósidos se distribuyen libremente en el espacio vascular y con relativa facilidad en los espacios intersticiales de la mayoría de los tejidos. Tienen una baja unión a proteínas plasmáticas (1-10%) (**Anexo 3, B**) y debido a su tamaño y carga catiónica, atraviesan pobremente las membranas biológicas, las cuales carecen de mecanismo de transporte, y por tanto, las concentraciones que se alcanzan en la mayoría de los tejidos son bajas. Las células de los túbulos renales proximales son una excepción, ya que poseen un mecanismo de transporte particular y pueden dar lugar a concentraciones de antibiótico en la orina de 25 a 100 veces superiores a las plasmáticas ⁽³³⁾.

➤ **Excreción**

La vida media plasmática de estos antibióticos es de dos a tres horas y su excreción se realiza sin modificaciones y casi exclusivamente mediante

filtración glomerular. De esta forma, a las 8-24 horas de su administración, el 85-90% de la dosis inyectada se encuentra en la orina (33).

La eliminación se efectúa por filtración glomerular de la droga activa, con una vida media de 1,5 a 3 horas (**Anexo 3, C**).

Una pequeña fracción de la droga se fija fuertemente a las membranas celulares (incluyendo la de los eritrocitos) y se elimina mucho más lentamente, dando origen a una cinética de eliminación trifásica, con una vida media gamma de 20 a 50 horas. Esto explica porque pueden detectarse Aminoglucósidos en orina 7 a 14 días después de suspender la medicación, pero la fase b es la que determina la acumulación de la droga.

Si se administra una sola dosis de aminoglucósidos, la droga recuperada a las 24 horas en orina (si bien supera el 85%) no llega al 100% de la dosis; pero luego de 2 a 4 dosis la recuperación en orina es, prácticamente, total; se interpreta que una fracción de las primeras dosis se fija a los sitios tisulares y luego, cuando estos se saturan, la totalidad de la droga se excreta rápidamente por riñón (32). Alcanzando para la Amikacina un nivel urinario de 170-1,720 µg/ml con una dosis de 300 mg/m² i.v. y para la Gentamicina un nivel urinario de 400-500 µg/ml a las 2-4 horas (34)

En definitiva, la eliminación del fármaco es dependiente de la función renal, existiendo una relación lineal entre la vida media del fármaco y el aclaramiento de creatinina en sangre (24).

2.7.1.2 Farmacodinamia

La actividad *in vitro* de los aminoglucósidos frente a los diferentes microorganismos se valora a partir de su MIC, que es diferente según el antibiótico y el microorganismo frente al que actúen. Tienen un rápido efecto bactericida dependiente de concentración con un efecto postantibiótico significativo.

En una revisión de Moore R. et al. se estima que en este grupo de antibióticos, los valores del cociente inhibitorio ($C_{\text{máx}}/\text{MIC}$) para predecir la eficacia de infecciones bacteriemias deben ser ≥ 8 veces para gentamicina, tobramicina y amikacina contra microorganismos gramnegativos (27,33)

Los antibióticos Aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción de la bacteria depende de la concentración, y cuanto más alta es esta, mayor es la rapidez con que destruye a los microorganismos. Los Aminoglucósidos actúan fundamentalmente sobre bacterias gram (-), por lo tanto deben atravesar una membrana externa, que las gram (+) no poseen, y la membrana citoplasmática para llegar a su sitio de acción intracelular.

➤ **Efecto bactericida**

Una vez superada el MIC, **el efecto bactericida de un aminoglucósido es más marcado cuanto mayor es la concentración del antibiótico**, no siendo tan importante el tiempo de exposición (el efecto es concentración dependiente).

➤ **Efecto postantibiótico**

Es una actividad bactericida residual que persiste después de que disminuye la concentración sérica a menos de la concentración inhibitoria mínima. El efecto postantibiótico es muy marcado en bacterias gram (-) susceptibles, llegando a superar las 8 horas en algunas especies bacterianas. Este efecto ha comenzado a tener aplicación clínica, pues es uno de los fundamentos del empleo de monodosis diarias de aminoglucósidos.

2.7.2 Fluoroquinolonas

2.7.2.1 Farmacocinética

➤ **Absorción**

Las FQ tienen una biodisponibilidad que supera el 50 % en todos los compuestos, y algunas se acercan al 100 %. Así, norfloxacin solo se absorbe

el 50 %, pero ciprofloxacino alcanza el 70 % y ofloxacino, lomefloxacino, fleroxacin y pefloxacino llegan a tener una absorción casi completa entre 97 y 100 %. Esto hace que en las de administración oral e intravenosa, los niveles en suero tras administración oral sean parecidos a los que se alcanzan tras administración intravenosa, lo cual permite el tratamiento por vía oral y el rápido pase de la vía parenteral a la oral, cuando las condiciones del paciente lo permiten⁽³²⁾.

La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20 y el 40 %, enlazándose principalmente a la albúmina. Por ello, alcanzan concentraciones altas en el tracto urinario (orina, riñón, tejido prostático) y pulmones. Atraviesan también la barrera placentaria, acumulándose en el líquido amniótico, y se excretan por la leche materna, alcanzando el 75 % de la concentración plasmática ⁽³⁵⁾.

➤ **Distribución**

Las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente por el organismo. En muchas FQ el volumen de distribución es superior al volumen total de agua del cuerpo, lo que les permite alcanzar concentraciones intracelulares altas. Su concentración en neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. El ciprofloxacino alcanza una concentración 4 a 7 veces superior dentro de los neutrófilos humanos con respecto a los niveles extracelulares, mientras que norfloxacino los duplica en los leucocitos polimorfonucleares.

Varias se eliminan mayoritariamente por vía renal (ácido pipemídico, ofloxacino, levofloxacino), otras por vías no renales (moxifloxacino) y otras por ambas vías (norfloxacino, ciprofloxacino) ⁽³⁶⁾.

➤ **Eliminación**

La principal vía de excreción de las quinolonas es a nivel renal, básicamente por secreción tubular, pero también por filtrado glomerular, aunque las vías de

eliminación de algunas difieren. Algunos de los metabolitos pueden sufrir circulación entero-hepática.

Por vía renal, se excretan como fármaco inalterado ofloxacino y lomefloxacino. Ciprofloxacino presenta una eliminación mixta, siendo de un 20-30 % a través de las células intestinales, y algo similar ocurre con enoxacino, norfloxacino y fleroxacino, de ahí su efectividad sobre las infecciones intestinales ⁽³³⁾. Alcanzando para el ciprofloxacino un nivel urinario de 200-400 µg/ml con una dosis de 250-750 mg/m² i.v. ⁽³⁷⁾

2.7.2.2 Farmacodinamia

Las quinolonas fluoradas tienen excreción renal activa, elevadas concentraciones en orina, vida media larga, efecto bactericida frente a la mayoría de patógenos urinarios, posibilidad de administración por vía oral, prevención de bacteriemia secundaria, no inducción de resistencias plasmídicas, eliminación de la flora entérica aerobia gramnegativa y el acortamiento de la estancia hospitalaria.

Las quinolonas fluoradas han demostrado, en multitud de estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, ser muy eficaces, e incluso superiores al norfloxacino en este tipo de indicaciones, suponiendo una ventaja en las infecciones urinarias complicadas y en las nosocomiales. Las FQ pueden ser efectivas contra *E. coli*, que es el patógeno más frecuente en las ITU no complicadas (80 %) y *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp., que son también frecuentes ⁽³⁶⁾.

Las características que mejor describen a las fluoroquinolonas son su actividad bactericida dependiente de concentración y su significativo efecto postantibiótico en tanto en microorganismos grampositivos como gramnegativos. El parámetro farmacodinámico más importante asociado al

éxito bacteriológico (ABC_{0-24h}) es igual a 125, por otro lado los valores del cociente inhibitorio ($C_{m\acute{a}x}/MIC$) para predecir la eficacia es mayor a 10 ⁽³⁸⁾

No obstante, aunque han demostrado ser eficaces en el tratamiento de ITU no complicadas, no se recomiendan como antibióticos de primera elección debido a que existen mejores alternativas como el cotrimoxazol, betalactámicos y aminoglucósidos ⁽³⁵⁾.

2.7.3 Betalactámicos

2.7.3.1 Farmacocinética

➤ Absorción

Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas. Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva (el ácido clorhídrico las degrada), mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos (como la amoxicilina o las cefalosporinas orales) es mejor. La presencia de alimento retrasa y disminuye la absorción, que se produce a la altura de la primera porción duodenal. La unión a proteínas es muy variable (del 15 a prácticamente el 100%), y sólo la fracción libre es activa.

➤ Distribución

Los Betalactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluidos la bilis y el líquido sinovial; atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. Sin embargo, cuando hay inflamación meníngea, la

penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta de 3 a 10 veces, lo que permite concentraciones terapéuticas en algunos de ellos (cloxacilina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem). Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, son antibióticos poco útiles en el tratamiento de las infecciones intracelulares.

➤ **Eliminación**

Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Los betalactámicos con semividas de eliminación más prolongadas son el ertapenem (4 h) y la ceftriaxona (8 h); tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas durante 24 h. El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular. (**Anexo 4**) Las penicilinas y cefalosporinas se metabolizan en pequeña proporción y algunas de ellas no sufren modificaciones algunas excretándose de forma activa por orina la totalidad de la dosis administrada, el resto se elimina por bilis. El nivel de concentración medio en orina de la ampicilina es de 160-700ul/ml con una dosis de 500mg por vía oral, la Cefalotina con una concentración de 707ul/ml con una dosis de 500mg por vía intramuscular y Ceftriaxone de 549-995ul/ml con una dosis de 1-2g por vía intramuscular o intravenosa ⁽³⁴⁾

2.7.3.2 Farmacodinamia

Los fármacos inhibidores de la síntesis de la pared celular como los betalactámicos y la vancomicina tienen un corto EPA sobre cocos gram positivos y mínimo para gram negativos ⁽²⁷⁾.

El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la

sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenémicos, que presentan un EPA apreciable tanto sobre grampositivos como sobre gramnegativos.

Los betalactámicos que tienen EPA se obtienen una acción antibacteriana eficaz cuando las concentraciones séricas superan el MIC durante el 50-69% del intervalo (24).

Los betalactámicos y vancomicina tienen un mecanismo de acción predominantemente tiempo-dependiente, es decir debe mantener un $T > MIC$ para tener una actividad bactericida, sin embargo con una $C_{máx}$ 4 veces sobre el MIC, sin que concentraciones más altas mejoren su actividad bactericida; se dice que la máxima eficacia se asocia a la obtención de tiempos prolongados de concentración del antibacteriano manteniendo 4 veces sobre el MIC (21).

Mientras que para con penicilinas y cefalosporinas los valores son diferentes frente a determinados microorganismos se deben obtener cocientes superiores a 4 en el caso de penicilinas, mientras que para las cefalosporinas serían necesarios cocientes superiores a 16 (15).

En general la administración de uno o más antibacterianos siempre debe considerar los niveles alcanzados en el compartimiento que se produce la infección y el MIC de las bacterias susceptibles, de manera de asegurar la máxima eficacia del tratamiento (21).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Determinar la utilidad del cociente inhibitorio en la interpretación del Antibiograma en enterobacterias aisladas de urocultivos de pacientes ambulatorios.

3.2 Objetivos Específicos:

- a) Determinar el valor del MIC de las bacterias aisladas por curva de regresión para los antibióticos ampicilina, cefalotina, ceftriaxone, amikacina, Gentamicina y ciprofloxacino.
- b) Determinar el cociente inhibitorio (CI) en enterobacterias que son categorizadas como sensible, intermedio y resistente; aisladas de urocultivos de paciente ambulatorios.
- c) Comparar sensibilidad de cepas de *E.coli* aisladas en urocultivos de pacientes ambulatorios, según la interpretación mediante el cociente inhibitorio frente a la interpretación según los criterios de la CLSI.
- d) Comparar sensibilidad de cepas de *E.coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), según la interpretación mediante el cociente inhibitorio frente a la interpretación según los criterios de la CLSI.

CAPÍTULO IV

4. MÉTODO

4.1 Diseño de estudio

El estudio es Observacional – descriptivo – transversal - prospectivo.

4.2 Área de estudio

El estudio se realizó en los ambientes del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé, ubicado en la Av. Alfonso Ugarte 825 del Distrito de Lima Cercado, en la Provincia de Lima. Los límites son la Av. Alfonso Ugarte, Jr. Peñaloza y el Jr. Chota

4.3 Población de estudio

Estuvo comprendido por pacientes ambulatorios que tenían una solicitud de urocultivo que se atendieron en el laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Madre Niño San Bartolomé durante los meses de Setiembre a Diciembre del 2014.

4.4 Muestra y unidad de análisis

La unidad de análisis son los urocultivos positivos a enterobacterias de pacientes ambulatorios que acceden al Hospital Madre Niño San Bartolomé durante los meses de Setiembre a Diciembre del 2014. Aplicando la fórmula no probabilística por conveniencia se obtuvo un tamaño de muestra para el estudio:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 \times 0.13 \times 0.87}{(0.05)^2} = 174 \text{ muestras.}$$

DESCRIPCIÓN:

n = Tamaño de muestra.

Z = Nivel de confianza

p = Proporción de casos presentes en el servicio de microbiología del Hospital "San Bartolomé" de pacientes ambulatorios con una bacteriuria significativa.

q = Proporción de pacientes ambulatorios que no presentan una bacteriuria significativa.

d = Margen de error .

4.5 Variables e Instrumentos

Tenemos en el presente trabajo las siguientes variables:

4.5.1 Variable Dependiente

Cociente inhibitorio, se utilizó como instrumento la base de datos en Excel 2010. El objetivo del instrumento fue determinar el valor del parámetro farmacodinámico (Cociente inhibitorio) tomando los datos teóricos de la concentración máxima de los antibióticos en estudio que alcanza en orina y el MIC determinado por curva de regresión. (27, 29)

4.5.2 Variable Independiente

Interpretación del antibiograma, se utilizó el instrumento de hojas de trabajo (**Anexo 5**). El Objetivo de este instrumento fue poder recolectar datos por paciente de los valores dados por los urocultivos (recuento de colonia e identificación de bacteria) para su posterior realización del antibiograma por disco difusión, tomando los datos microbiológicos (diámetro del halo de inhibición y el MIC) para el llenado de la hoja.

4.6 Criterios de Selección

4.6.1 Criterio de Inclusión

- ✓ Se incluyen los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios, pertenecientes al Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé en el distrito de Breña, que cumplan con las siguientes características :
 - Aquellos urocultivos que se encuentren bien rotuladas provenientes de pacientes ambulatorios.
 - Aquellos urocultivos positivos de MacConkey con un crecimiento de colonias puras y aisladas.
 - Aquellos urocultivos positivos monomicrobiano a Enterobacterias.
 - Aquellos urocultivos con una recuento de colonias $\geq 10^5$ UFC/ml en Agar Sangre.

4.6.2 Criterio de Exclusión

Se excluyen las siguientes muestras:

- Aquellos urocultivos provenientes de pacientes hospitalizados y de emergencia.
- Aquellos urocultivos de MacConkey ausencia de crecimiento de colonias o presencia de colonias no aisladas.
- Aquellos urocultivos que en Agar Sangre cuenten con una recuento de colonias $< 10^5$ UFC/ml y/o con más de dos especies de organismos.
- Aquellos urocultivos positivos diferentes a Enterobacterias

4.7 Plan de procedimiento

4.7.1 Cepas estudiadas:

Se trabajaron 223 uropatógenos, aislamientos provenientes de la orina de pacientes ambulatorios de ambos sexos. El sembrado en los medios de cultivos Mac Conkey y Agar Sangre se realizaron por el método del asa calibrada (**Anexo 6**)

Las placas se incubaron a 37°C por 24 horas, los cultivos positivos debían presentar un desarrollo igual o más de 10^5 ufc/ml en el Agar Sangre, además de un cultivo monomicrobiano a enterobacterias, ver **Figura 1**.

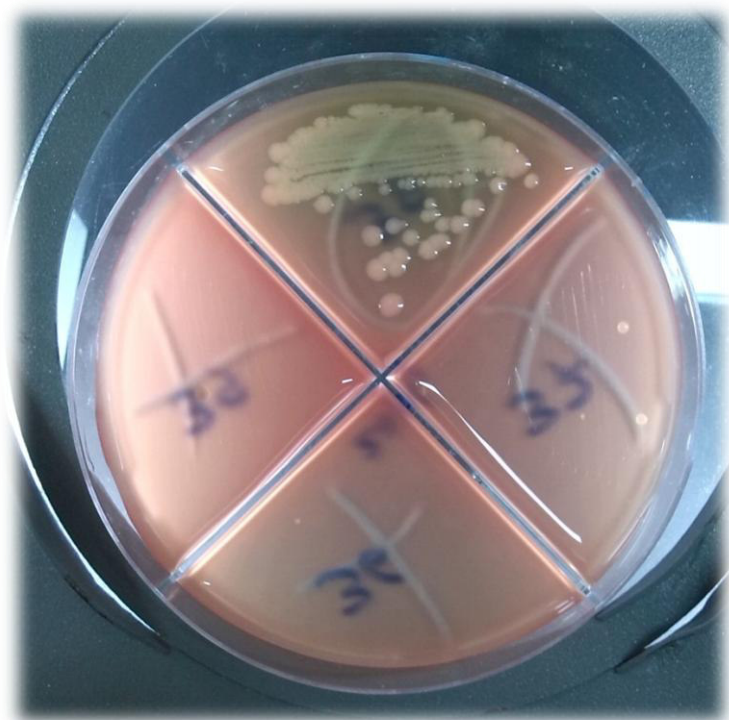


Figura 1: Cultivo de Agar sangre con un recuento de colonias mayor a 10^5 ufc/ml.

Las Cepas fueron identificadas a nivel de especie por el sistema *VITEK*, proporcionado por HONADOMANI "San Bartolomé".

4.7.2 Pruebas de susceptibilidad in-vitro a los antimicrobianos.

- **Disco Difusión:** Se realizó mediante el método estandarizado de disco difusión (Kirby Bauer) en Agar Mueller Hinton utilizando inóculo

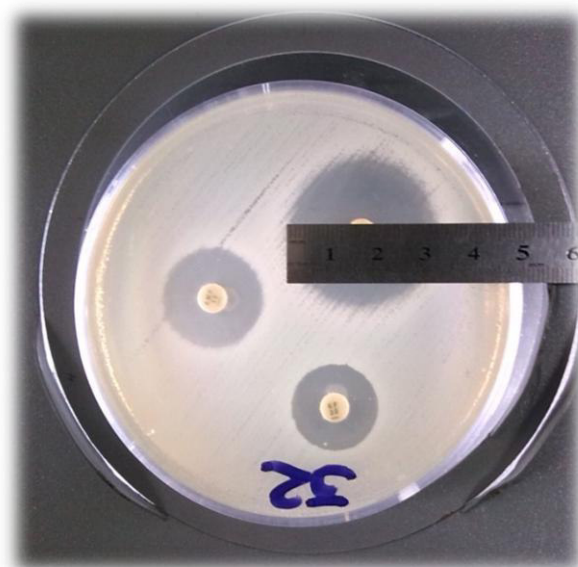
estandarizados con turbidez de 0.5 en la escala de McFarland, y su posterior lectura se llevaron a cabo por los procedimientos recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico de Estados Unidos de América (CLSI, por sus siglas en inglés) (**Anexo 7**), ver **Figura 2, 3**.

Figura 2: Suspensión de una cepa bacteriana presentando una escala de 0.5 Mc Farland.



Figura 3: Proceso de inoculación en placa de Muller Hinton

Figura 4: Medición de los halos de inhibición dados en milímetros (mm)



Los discos que se utilizaron se tomaron de la lista de antimicrobianos de mayor importancia para el grupo de bacterias Gram negativas, de acuerdo a la norma CLSI M100-S24 ⁽²⁵⁾

La batería de discos que se usó para el presente estudio son: Ampicilina, Cefalotina, Ceftriaxone por parte de la familia Betalactámicos; Gentamicina y Amikacina por los Aminoglucósidos; y Ciprofloxacino por las Fluoroquinolonas (tabla1). Se les realizó el control de calidad para todos los discos de antibióticos usados en el presente estudio con cepas de *E.coli* ATCC 25922 y *Pseudomona aeruginosa* ATCC 27853, los que forman parte del protocolo de trabajo de la sede.

Tabla 1.

<i>Enterobacteriaceae</i>	
GRUPO A Probar y reportar primariamente	Ampicilina Gentamicina
GRUPO B Probar primariamente y reportar selectivamente	Amikacina Ceftriaxone Ciprofloxacino
GRUPO U Complementarios usar solo en orina	Cefalotina

- **Microdilución:** En paralelo al antibiograma por disco difusión se realizó el antibiograma por el sistema VITEK llevándose a cabo en forma similar las cepas a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por CLSI. Obteniéndose los valores del MIC para un posterior análisis de concordancia.

Se realizó el control de calidad en cepas productoras de BLEE con *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, los que forman parte del protocolo de trabajo de la sede.

4.7.3 Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI ó MIC) por curva de regresión

El MIC se determinó extrapolando los datos del diámetro del halo de inhibición (obtenidos del antibiograma por disco difusión), en la curva de regresión ^(26,29,30,31) para cada antibiótico en estudio, ver figura 5,6,7,8,9,10. La curva de regresión se obtuvo a partir de los puntos de corte crítico de sensibilidad y resistencia expresadas en mm y µg/ml de los antibióticos en este estudio para enterobacterias (CLSI M100-S24) como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Puntos de corte críticos para cada antibiótico en estudio.

	Puntos de corte críticos											
	Ampicilina		Cefalotina		Ceftriaxone		Amikacina		Gentamicina		Ciprofloxacino	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
D (mm)	17	13	18	14	23	19	17	14	15	12	21	15
MIC(µg/ml)	8	32	8	32	1	4	16	64	4	16	1	4

* Datos tomados del Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24, JUNIO 2014

La curva de regresión se realizó de la siguiente manera:

- (1) Utilizando hoja semilogaritmica se grafica los puntos críticos dados según el documento CLSI M100-S24 2014 ⁽²⁵⁾, para cada uno de los antibióticos en estudio; se coloca en el eje X, el valor del diámetro de la zona de inhibición en mm y en el eje Y, los puntos críticos del MIC en µg/ml.
- (2) Luego, se une el valor del diámetro (mm) sensible frente al valor del MIC sensible, formándose el punto crítico de sensible, y de la misma manera el valor del diámetro (mm) resistente frente al valor del MIC resistente, formándose el punto crítico de resistencia, obteniéndose dos puntos de extremo.
- (3) Posteriormente se traza una recta por esos dos puntos de extremo obteniéndose de la recta una fórmula exponencial ⁽³⁹⁾ dada de la siguiente manera:

Fórmula de regresión exponencial:

$$y = ae^{-cx}$$

Dónde:

y= MIC (µg/ml)

a= Pendiente (de dos puntos sobre la recta)

e= Base del Logaritmo neperiano

c= Punto de origen de la ordenada.

X= Diámetro (mm)

- (4) Se determinó el valor de la fórmula en el programa de Excel 2010 para cada antibiótico.

De esta manera se obtuvo las curvas de regresión para ampicilina, cefalotina, ceftriaxone, amikacina, Gentamicina y ciprofloxacino.

Figura 5: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de ampicilina (AM)

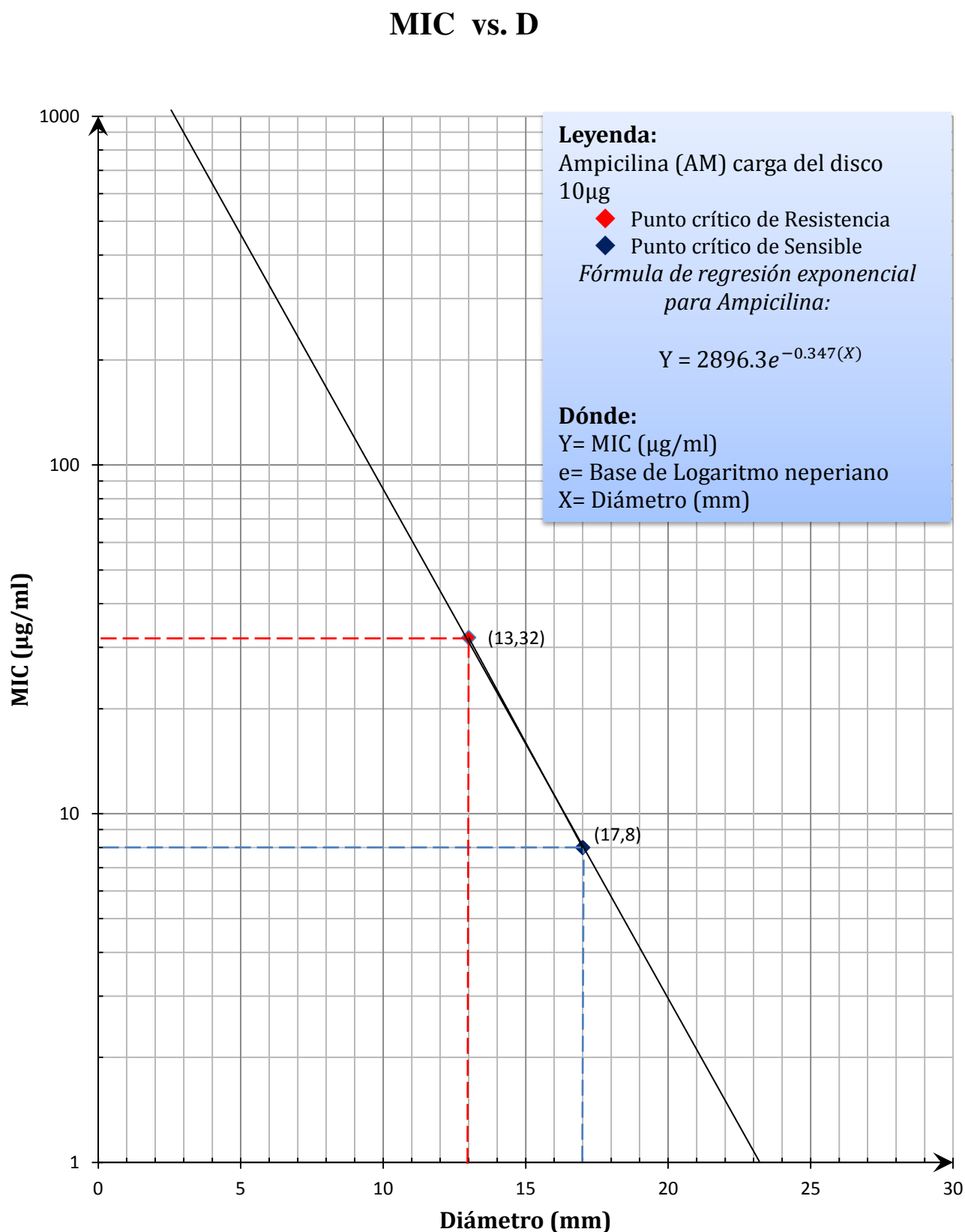


Figura 6: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de Cefalotina (KF).

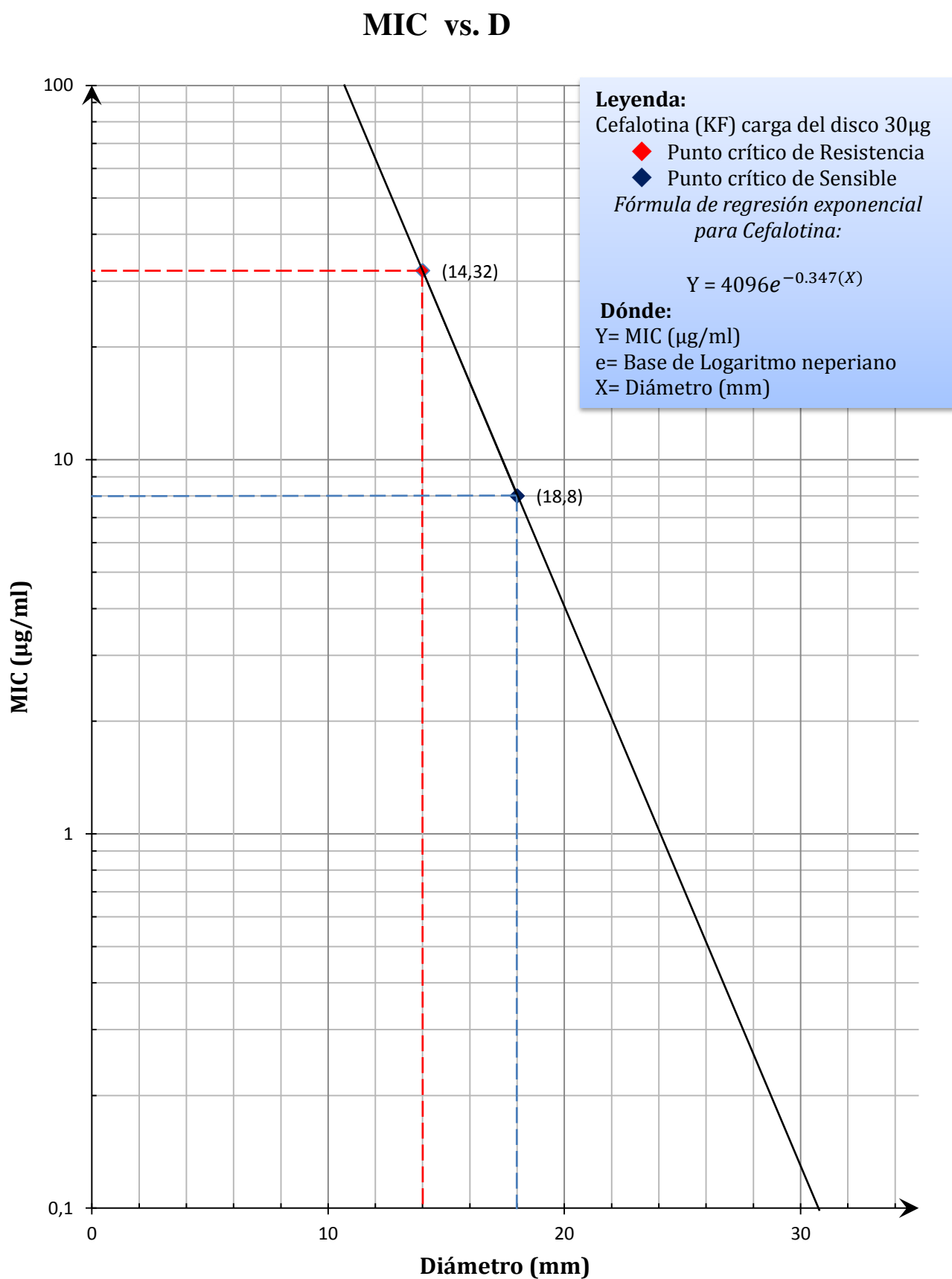


Figura 7: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de Ceftriaxone (CRO).

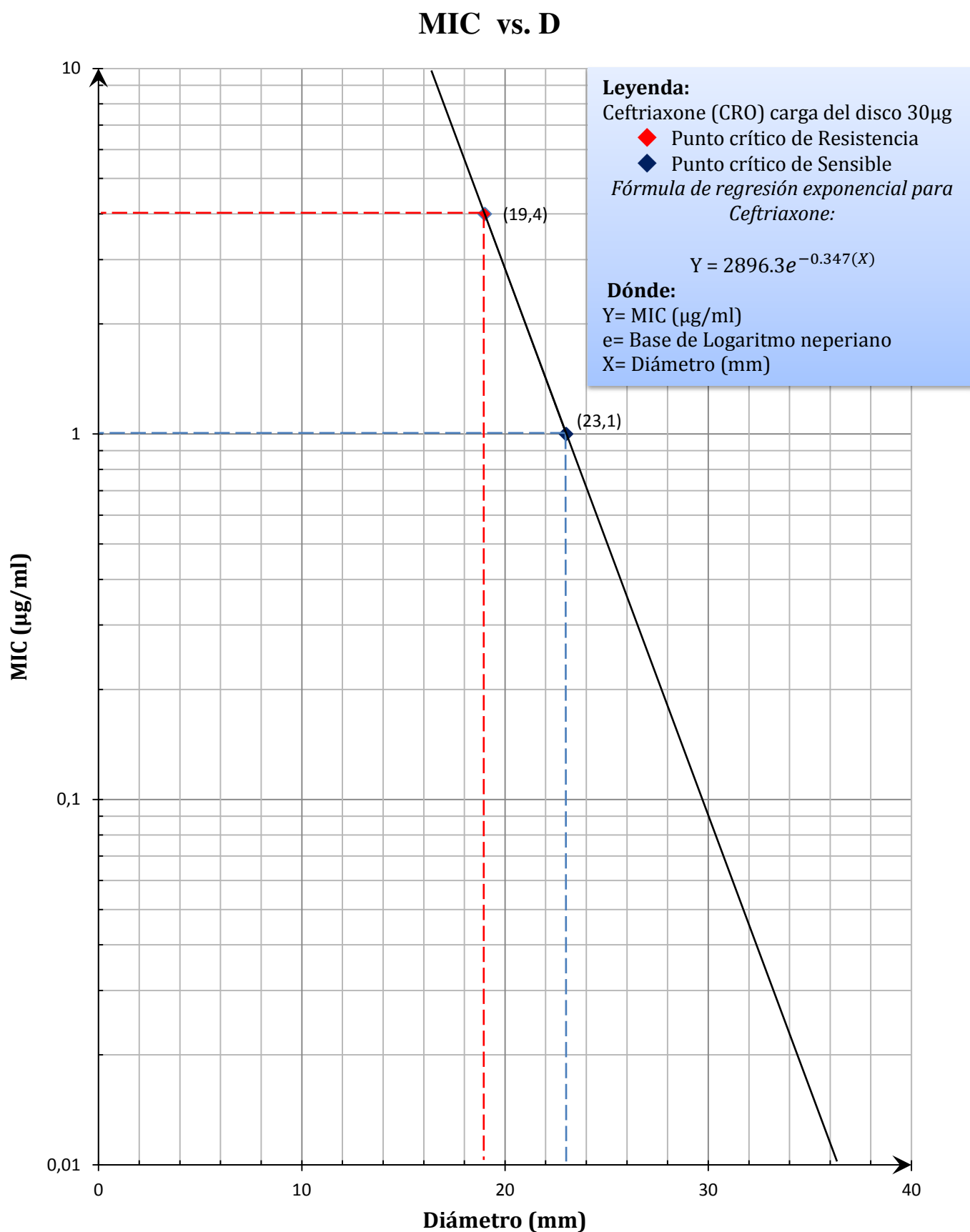


Figura 8: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de Amikacina (AK).

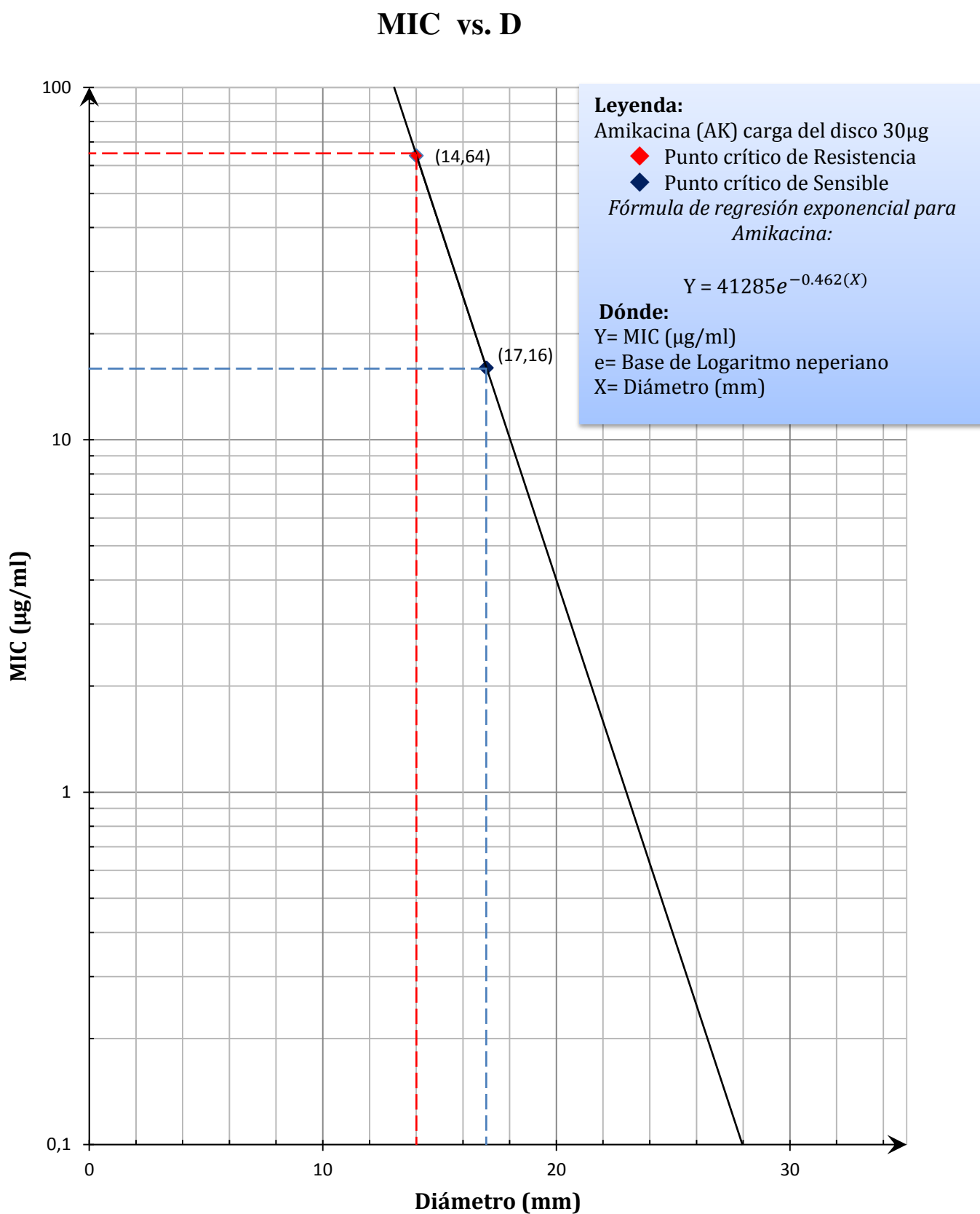


Figura 9: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de Gentamicina (CN).

MIC vs. D

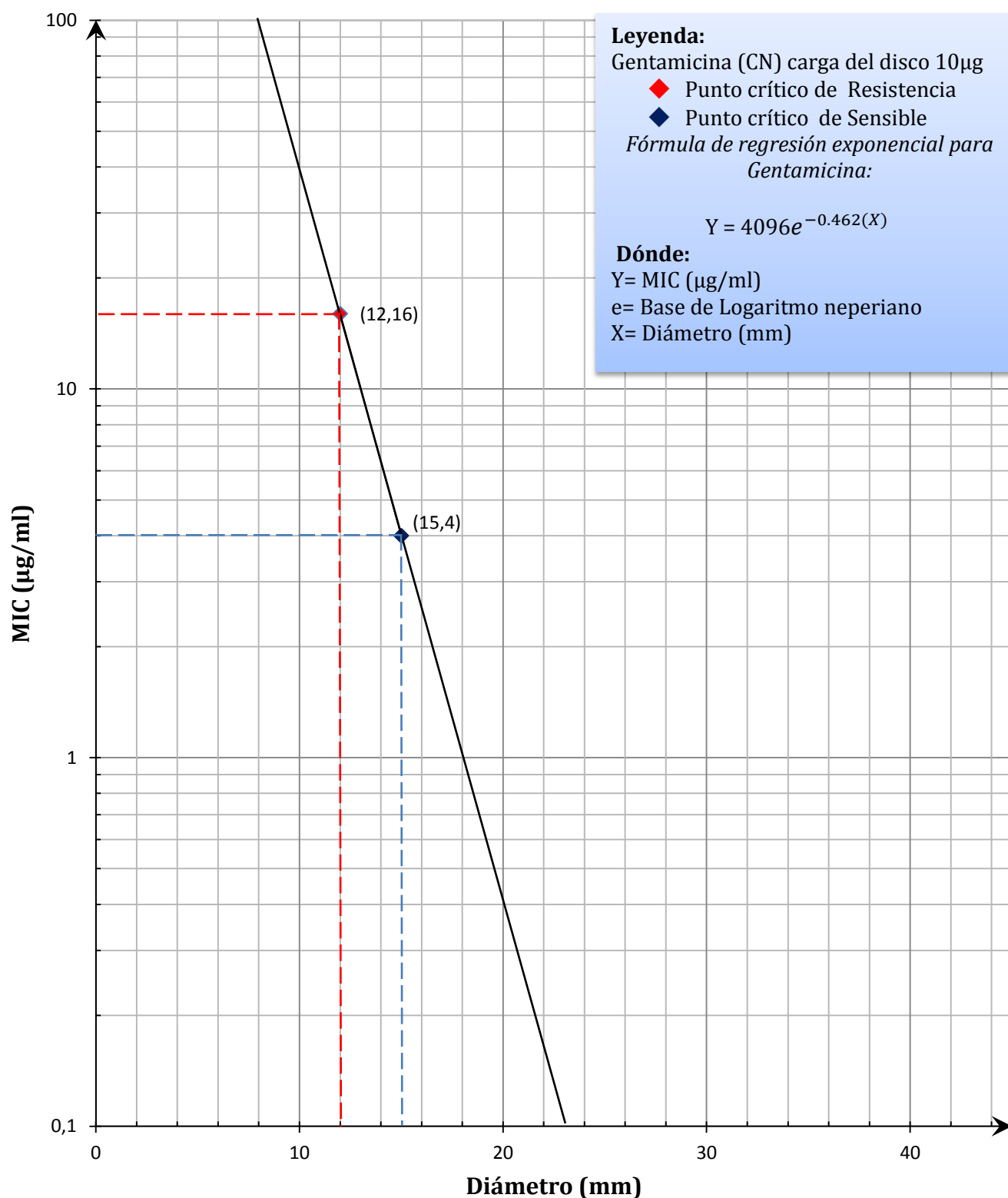
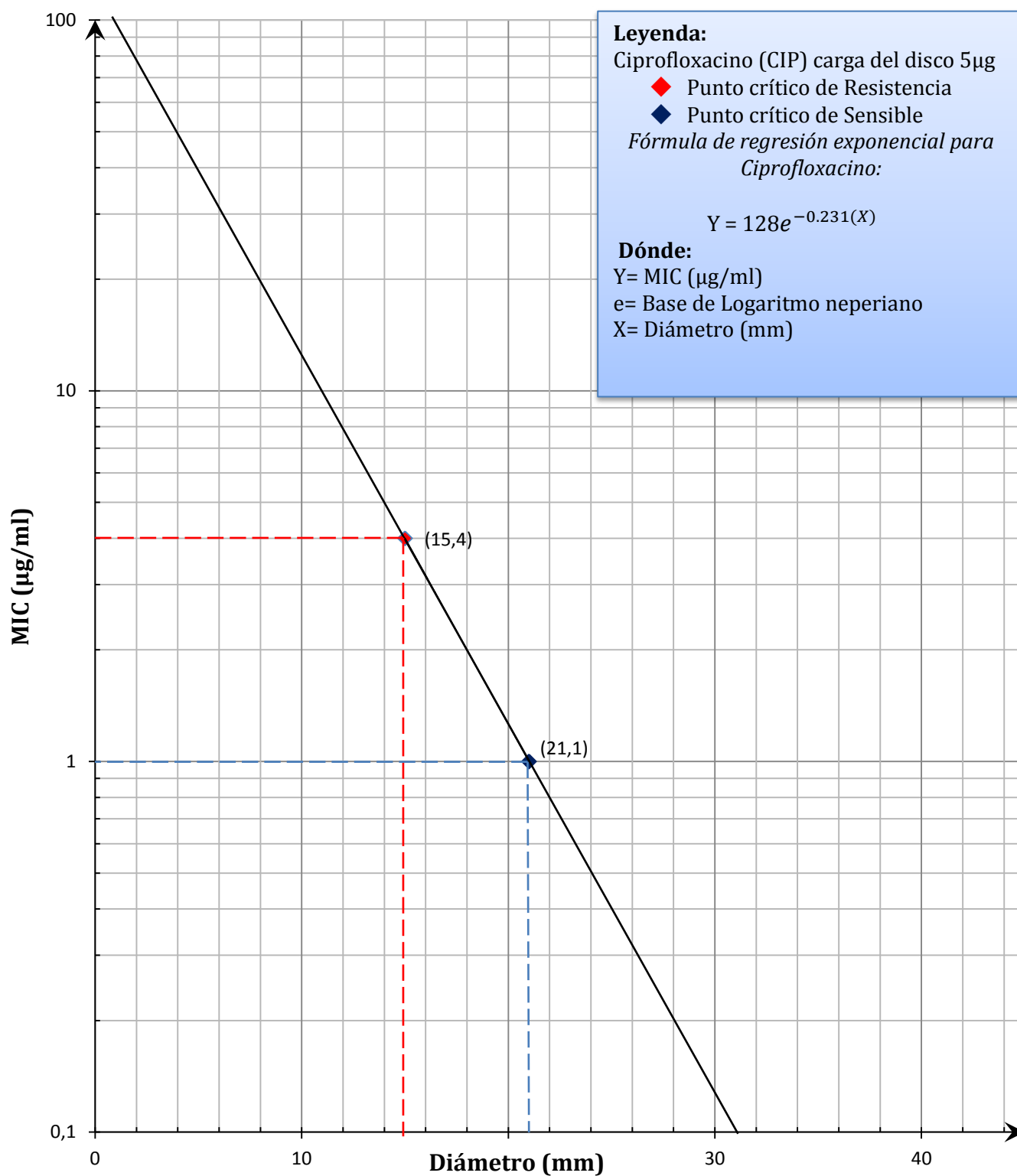


Figura 10: Datos de la tabla 2 graficados en papel semilogaritmico para la curva de regresión de Ciprofloxacino (CIP).

MIC vs. D



4.7.5 Puntos de Corte y Control de calidad

- Los puntos de corte, en las enterobacterias, para la interpretación del antibiograma de manera convencional por la CLSI para cada antibiótico utilizados en este estudio se detallan en la Tabla 3.
- Los puntos de corte, en las enterobacterias, utilizados para la interpretación del antibiograma por cociente inhibitorio para la familia de antibióticos usados en el presente estudio, se detallan en la Tabla 4.
- Se tomaron los datos teóricos de las concentraciones de los antibióticos para el presente estudio que alcanzan en orina, como se detalla en el **Anexo 8**

Tabla 3: Límites de corte para los métodos de difusión en agar y microdilución en Vitek utilizados en este estudio.

Antimicrobiano	Difusión (mm)			MIC (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicilina	≥17	14-16	≤13	≤8	16	≥32
Cefalotina	≥18	15-17	≤14	≤8	16	≥32
Ceftriaxone	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Amikacina	≥17	15-16	≤14	≤16	32	≥64
Gentamicina	≥15	13-14	≤12	≤4	8	≥16
Ciprofloxacino	≥21	21-30	≤15	≤1	2	≥4

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24, JUNIO 2014

Tabla 4: Límites de corte para el cociente inhibitorio para las familias de antibióticos trabajados para este estudio.

FAMILIA DE ANTIBIÓTICOS	COCIENTES	
	RESPUESTA TERAPEÚTICA FAVORABLE	RESPUESTA TERAPEÚTICA NO FAVORABLE
Aminoglucósidos	≥ 8	< 8
Fluoroquinolonas	≥ 10	< 10
Betalactámicos:		
Penicilinas	> 4	≤ 4
Cefalosporinas	> 16	≤ 16

*Drusano GL, Goldastein Fw. *Relevance of the Alexander Project: Pharmacodynamic considerations. J. Antimicrob Chemother* 1996;38(Suppl A): 141-54.

*Moore R, Lietman P and Smith C. *Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. J Infect Dis.* (1987) 155 (1): 93-99.

*Forrest A, Nix D, Ballow D, Goss T, Birmingham B and Schentag J. *Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob. Agents Chemother.* May 1993 vol. 37 no. 5 1073-1081

4.7.6 Determinación del Cociente inhibitorio (CI) e Interpretación.

El cociente inhibitorio se determinó por la fórmula farmacodinámico donde en el numerador, se colocó la concentración teórica que alcanza el antimicrobiano en orina, y por el denominador, el valor de MIC de la bacteria aislada. Determinándose su valor e interpretación como sigue en el siguiente ejemplo para el antibiótico ciprofloxacino:

Paso 1: A partir de la base de datos en Excel 2010, las cepas aisladas de los urocultivos positivo a enterobacterias, se categorizaron ellas por la interpretación convencional; como resistente, intermedio y sensible a la ciprofloxacino.

Enterobacterias aisladas	Diámetro (mm)	Interpretación convencional (CLSI)
E.coli	27	Intermedio
E.coli	26	Intermedio
E.coli	28	Intermedio
E.coli	25	Intermedio
Klebsiella pn.	24	Intermedio
E.coli	6	Resistente
E.coli	34	Sensible
E.coli	34	Sensible
E.coli	6	Resistente
E.coli	6	Resistente
E.coli	34	Sensible
E.coli	22	Intermedio
E.coli	6	Resistente

Paso 2:

Teniendo los datos del diámetro de los halos de inhibición (Paso 1) obtendremos el valor del MIC extrapolando los valores en la curva de regresión mencionada anteriormente. Por consiguiente obtenemos los siguientes datos:

Enterobacterias aisladas	Diámetro (mm)	Interpretación convencional (CLSI)	MIC por C. de regresión (µg/ml)
E.coli	27	Intermedio	0.17
E.coli	26	Intermedio	0.22
E.coli	28	Intermedio	0.13
E.coli	25	Intermedio	0.28
Klebsiella pn.	24	Intermedio	0.36
E.coli	6	Resistente	-
E.coli	34	Sensible	0.028
E.coli	34	Sensible	0.028
E.coli	6	Resistente	-
E.coli	6	Resistente	-
E.coli	34	Sensible	0.028
E.coli	22	Intermedio	0.6
E.coli	6	Resistente	0

Paso 3:

A continuación se determinará el cociente inhibitorio mediante el siguiente parámetro farmacodinámico:

$$CI = \frac{\text{CONCENTRACION QUE ALCANZA EL CIPROFLOXACINO EN ORINA}(\mu\text{g/ml})}{\text{MINIMA CONCENTRACION INHIBITORA (MIC)}}$$

Para ello, se sabe que la CIPROFLOXACINO alcanza una concentración máxima en orina de 200 µg/ml.

Por lo tanto, aplicando la fórmula mencionada obtendremos los siguientes datos.

Enterobacterias aisladas	Diámetro (mm)	Interpretación convencional (CLSI)	MIC por C. de regresión (µg/ml)	Cociente inhibitorio (CI)
E.coli	27	Intermedio	0.17	1176.47
E.coli	26	Intermedio	0.22	909.09
E.coli	28	Intermedio	0.13	1538.46
E.coli	25	Intermedio	0.28	714.29
Klebsiella pn.	24	Intermedio	0.36	555.56
E.coli	6	Resistente	-	-
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86
E.coli	6	Resistente	-	-
E.coli	6	Resistente	-	-
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86
E.coli	22	Intermedio	0.6	333.33
E.coli	6	Resistente	-	-

Paso 4:

Por último se realizó la interpretación del cociente inhibitorio, para ello se sabe que, el punto de corte para las fluoroquinolonas son cocientes mayores o iguales a 10.

POR LO TANTO:

Enterobacterias aisladas	Diámetro (mm)	Interpretación Convencional (CLSI)	MIC por C. de regresión (µg/ml)	Cociente inhibitorio (CI)	Interpretación por cociente inhibitorio
E.coli	27	Intermedio	0.17	1176.47	Rf
E.coli	26	Intermedio	0.22	909.09	Rf
E.coli	28	Intermedio	0.13	1538.46	Rf
E.coli	25	Intermedio	0.28	714.29	Rf
Klebsiella pn.	24	Intermedio	0.36	555.56	Rf
E.coli	6	Resistente	-	-	-
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86	Rf
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86	Rf
E.coli	6	Resistente	-	-	-
E.coli	6	Resistente	-	-	-
E.coli	34	Sensible	0.028	7142.86	Rf
E.coli	22	Intermedio	0.6	333.33	Rf
E.coli	6	Resistente	-	-	-

Rf: Respuesta terapéutica favorable

4.8 Análisis de datos

- **Comparación de los MICs:** Se realizó una distribución según la categorización por CLSI en Excel v.2010 (**Anexo 9**) y un análisis de concordancia con los datos del MIC obtenidos por el sistema Vitek mediante la prueba estadística Índice Kappa por el programa SPSS v.22 para 175 antibióticos de Ampicilina, Ceftriaxone, Gentamicina y Ciprofloxacino, y para 170 antibióticos de Amikacina. (**Anexo 10**)

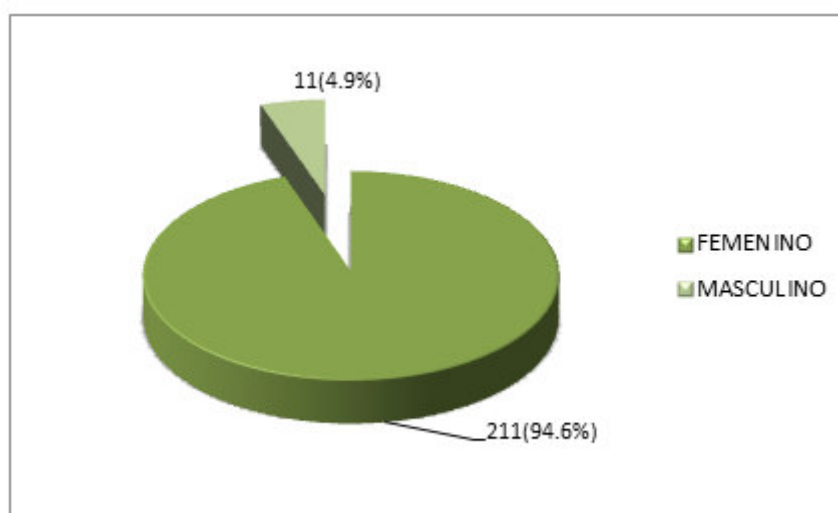
- **Interpretación del antibiograma:** Se utilizó la base de datos de Excel v. 2010 para el análisis de la interpretación convencional y la interpretación por el cociente inhibitorio. Tomando como prueba estadística intervalo de confianza para diferencia de proporciones utilizando el método de Wilson Score Interval (Altman D. et al.) ⁽⁴⁰⁾ por el programa Excel v. 2010.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron 223 urocultivos positivos a enterobacterias con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml de orina en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Docente Madre Niño (HONADOMANI) "San Bartolomé" entre setiembre a diciembre del 2014 de los cuales correspondieron 211 (94,6%) al género femenino y 11(4,9%) al género masculino. Para estos porcentajes se excluyó 1 debido que no se encontró el sexo en la ficha. (Gráfico 1)

Gráfico 1: Distribución según sexo de pacientes con urocultivos positivos a enterobacterias (HONADOMANI San Bartolomé) n=222



En la tabla 5 se muestra las especies responsables de ITU y el microorganismo predominante fue *E. coli* con 193(86.5%), seguida por *Klebsiella spp* con 18(8.1%); *Proteus mirabilis* con 7(3.1%); *Enterobacter spp.* con 4(1.8%); *Escherichia fergusonii* con 1(0.4%). En cuanto a la producción de betalactamasas de espectro extendido pertenecieron 34(81%) a *E. coli*, seguida por 8(19%) *Klebsiella spp.*

Tabla 5 : Distribución de *Enterobacteriaceae* según especie y BLEE positivos de urocultivos provenientes de pacientes del (HONADOMANI) n=223

MICROORGANISMO	n(%)	BLEE+
<i>E.coli</i>	193(86.5%)	34 (81%)
<i>Klebsiella spp.</i> (1)	18(8.1%)	8(19%)
<i>Proteus mirabilis</i>	7(3.1%)	0%
<i>Enterobacter spp.</i> (2)	4(1.8%)	0%
<i>E.fergusonii</i>	1(0.4%)	0%
Totales	223 (100%)	42(100%)

(1) *K.pneumoniae* 17; *K. oxytoca* 1

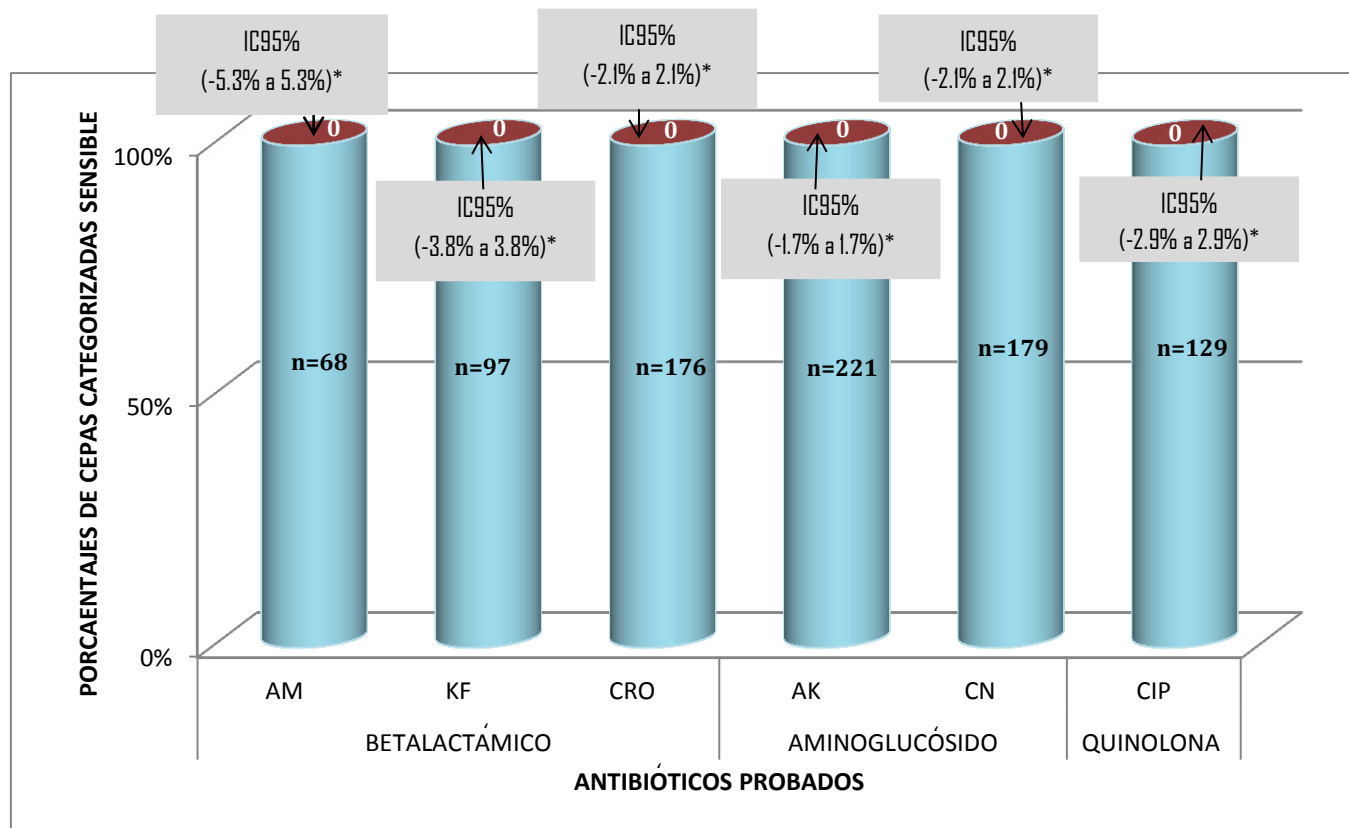
(2) *E. cloacae* 3; *E. aerogenes* 1

En la Tabla 6 y Gráfico 2 se muestra las cepas que fueron categorizadas como "sensible" según CLSI por el método disco difusión para cada antibiótico probado; se obtuvo una interpretación de ellas con respuesta terapéutica favorable por el CI para la familia de Betalactámicos: Ampicilina con 68(100%), Cefalotina con 97(100%) y Ceftriaxone con 176(100%); representando por la familia de Aminoglucósidos: Amikacina con 221(100%) y Gentamicina con 179(100%); y representando por la familia Quinolona: Ciprofloxacino con 129(100%).

Tabla 6: Interpretación por Cociente Inhibitorio de Cepas Categorizadas como Sensible según CLSI por el método disco difusión

	BETALACTÁMICOS			AMINOGLUCÓSIDOS		QUINOLONA
	AM	KF	CRO	AK	CN	CIP
Número de cepas categorizadas como SENSIBLE según CLSI (Convencional).	68	97	176	221	179	129
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica favorable según CI	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica no favorable según CI = DIFERENCIA	0% IC95% (-5.3% a 5.3%)*	0% IC95% (-3.8% a 3.8%)*	0% IC95% (-2.1% a 2.1%)*	0% IC95% (-1.7% a 1.7%)*	0% IC95% (-2.1% a 2.1%)*	0% IC95% (-2.9% a 2.9%)*

Gráfico 2: Interpretación por Cociente Inhibitorio de Cepas Categorizadas como Sensible según CLSI por el método disco difusión.



LEYENDA

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica no favorable

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica favorable

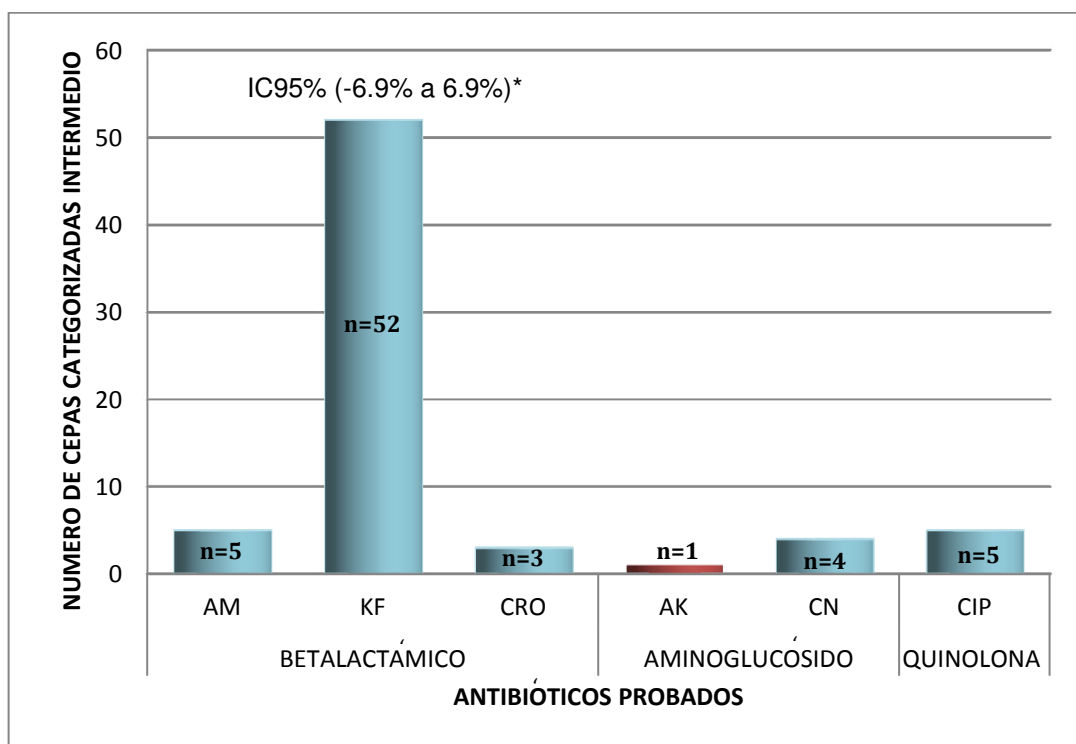
AM= Ampicilina, KF= Cefalotina, CRO= Ceftriaxone, AK= Amikacina, CN= Gentamicina, CIP=Ciprofloxacino.

*No existe una diferencia significativa entre ambas interpretaciones para un 95% de confianza.

En el Gráfico 3 y Tabla 7 En cepas que fueron categorizadas como intermedio por los criterios de la CLSI por el método disco difusión, se obtuvo una interpretación de ellas con respuesta terapéutica favorable por el CI para cada antibiótico probado con una frecuencia de: Representando por la familia de Betalactámicos: Ampicilina (5), Ceftriaxone (3); representando por la familia de Aminoglucósidos: Gentamicina (4); y representando por la familia Quinolona: Ciprofloxacino (5) ; a excepción de un caso para Amikacina quien presento una respuesta terapéutica no favorable.

Por otro lado, los casos intermedios para cefalotina por la interpretación convencional se obtuvo con la interpretación por CI una respuesta terapéutica favorable en el 100%(52) de los hallados con un IC95% (-6.9% a 6.9%)*.

Gráfico 3: Interpretación por Cociente Inhibitorio de cepas Categorizadas como Intermedio según CLSI por el método disco difusión



LEYENDA

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica no favorable

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica favorable

AM= Ampicilina, KF= Cefalotina, CRO= Ceftriaxone, AK= Amikacina, CN= Gentamicina,

CIP=Ciprofloxacino.* No existe una diferencia significativa entre ambas interpretaciones para un 95% de confianza.

Tabla 7: Interpretación por Cociente Inhibitorio de Cepas Categorizadas como Intermedio según CLSI por el método disco difusión

	BETALACTÁMICOS			AMINOGLUCÓSIDOS		QUINOLONA
	AM	KF	CRO	AK	CN	CIP
Número de cepas categorizadas como Intermedio según CLSI (Convencional).	5	52	3	1	4	5
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica favorable según CI		100%				
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica no favorable según CI = DIFERENCIA		0% IC95% (-6.9% a 6.9%)				

En cepas que fueron categorizadas como resistente según CLSI por el método disco difusión para cada antibiótico probado, se observó un porcentaje de ellas su interpretación con respuesta terapéutica favorable por el CI de la siguiente manera: para la familia de Betalactámicos: Ampicilina 1/150(0.7%); Cefalotina 6/74(8.1%); Ceftriaxone 13/44(29.5%); para la familia de Aminoglucósidos: Gentamicina 11/40(27.5%); y para la familia de las Quinolonas: Ciprofloxacino 11/89(12.4%). Observándose para el caso de cefalotina, ceftriaxone, Gentamicina y ciprofloxacino una diferencia significativa entre las proporciones de los datos obtenidos por la interpretación con el cociente inhibitorio y de los datos obtenidos por la interpretación convencional, como se puede observar en la Tabla 8 y Gráfico 4.

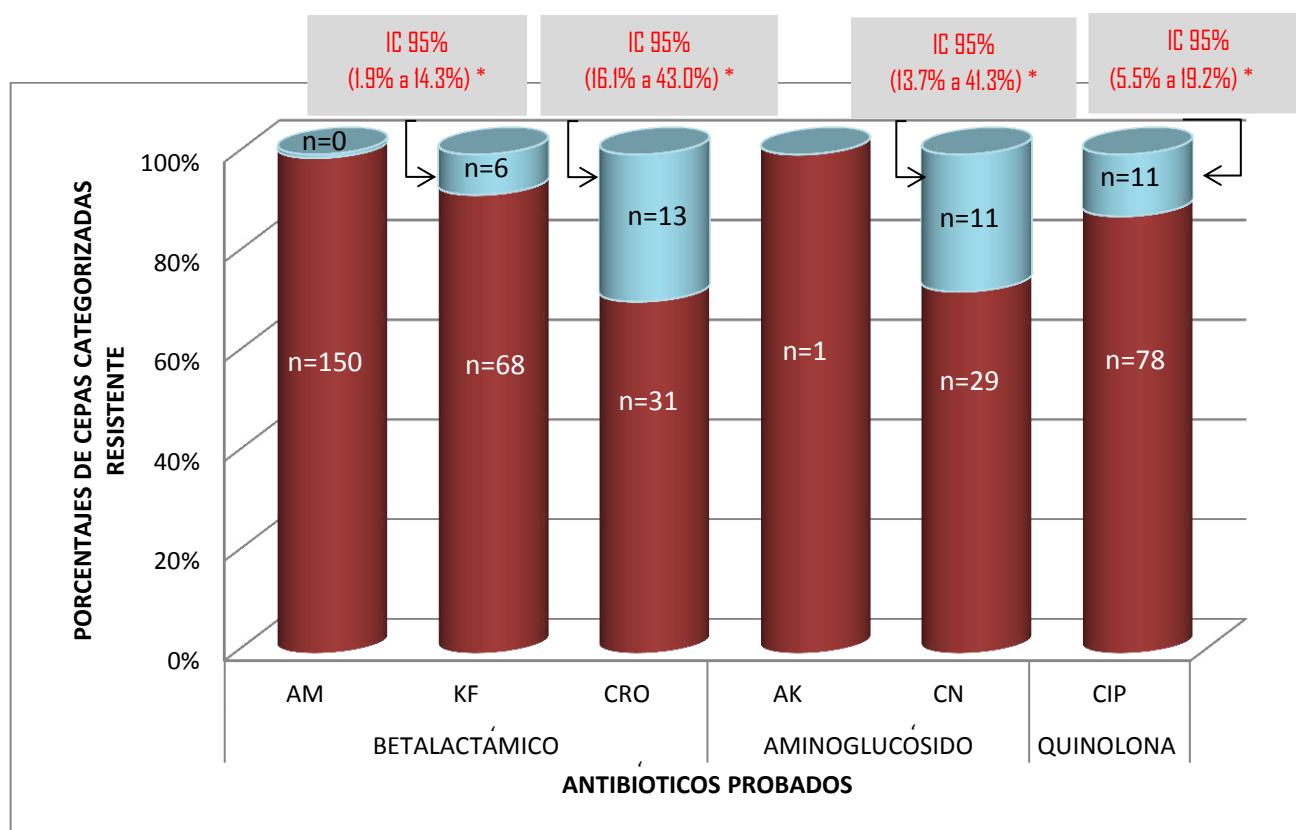
Tabla 8: Interpretación por Cociente Inhibitorio de Cepas Categorizadas como Resistente según CLSI por el método disco difusión

	BETALACTÁMICOS			AMINOGLUCÓSIDOS		QUINOLONA
	AM	KF	CRO	AK	CN	CIP
Numero de cepas evaluadas	150	74	44	1	40	89
Porcentaje de cepas interpretadas como RESISTENTE según CLSI (Convencional).	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica no favorable según CI	149(99,3%)	68(91,9%)	31(70.5%)	1(100%)	29(72,5%)	78(87,6%)
Porcentaje de cepas con respuesta terapéutica favorable según CI = DIFERENCIA	1(0,7%) IC 95% (-1.9% a 3.7%)*	6(8,1%) IC 95% (1.9% a 14.3%) **	13(29.5%) IC 95% (16.1% a 43.0%) **	0	11(27,5%) IC 95% (13.7% a 41.3%) **	11(12,4%) IC 95% (5.5% a 19.2%) **

* No existe una diferencia significativa entre ambas interpretaciones para un 95% de confianza.

** Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

Gráfico 4: Interpretación por Cociente Inhibitorio de Cepas Categorizadas como Resistente según CLSI por el método disco difusión



LEYENDA

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica no favorable

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica favorable

AM= Ampicilina, KF= Cefalotina, CRO= Ceftriaxone, AK= Amikacina, CN= Gentamicina, CIP=Ciprofloxacino.

* Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

En el Tabla 9 y Gráfico 5 se observan la comparación en la interpretación de sensibilidad de la *Escherichia coli* (193) a los antibióticos por el método convencional (CLSI) y la Interpretación por Cociente Inhibitorio; se tiene Amikacina con 191(99%) para ambas interpretaciones; seguido por Ceftriaxone con 157(81.3%) y 169(87.6%); Gentamicina con 157(81.3%) y 167(86.5%); Cefalotina con 80(41.5%) y 138(71.5%); Ciprofloxacino con 109(56.5%) y 118(61.1%); Ampicilina con 62(32.1%) y 66(34.2%); casos categorizados sensible y casos interpretados como respuesta terapéutica favorable respectivamente. Las diferencias existentes van a favor de la interpretación de una respuesta terapéutica favorable por el cociente inhibitorio para todos los antibióticos; donde sólo para la cefalotina mostró una diferencia significativa estadísticamente con IC 95% (20.3% a 39.0%).

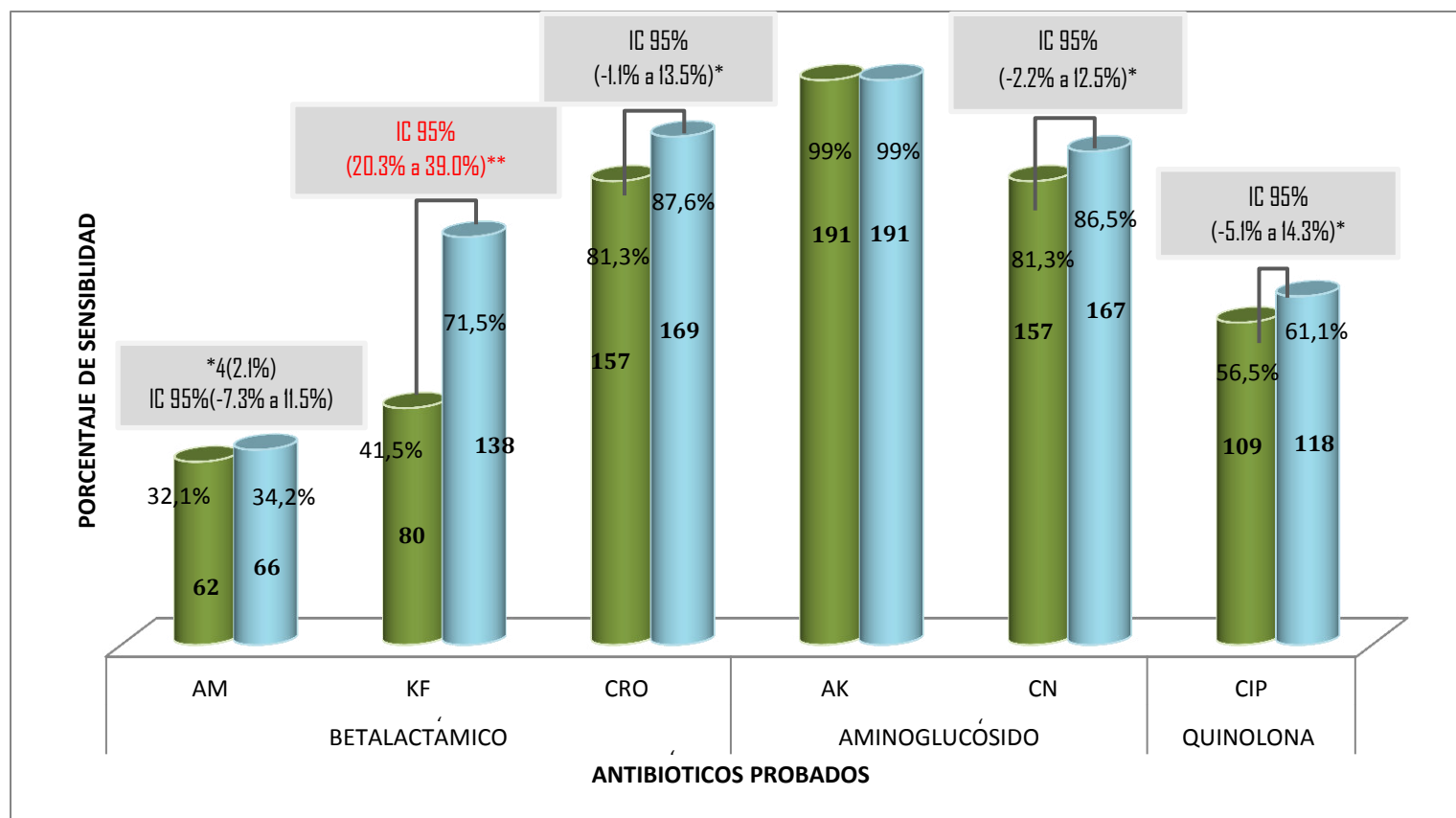
Tabla 9: Comparación en la interpretación de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas por el método convencional (CLSI) y la Interpretación por Cociente Inhibitorio para *Escherichia coli* (n=193)

	BETALACTÁMICOS			AMINOGLUCÓSIDOS		QUINOLONA
	AM	KF	CRO	AK	CN	CIP
Cepas categorizadas Sensible Interpretación CLSI	62(32,1%)	80(41,5%)	157(81,3%)	191(99%)	157(81,3%)	109(56,5%)
Cepas con respuesta terapéutica favorable según cociente inhibitorio (CI)	66(34,2%)	138(71,5%)	169(87,6%)	191(99%)	167(86,5%)	118(61,1%)
DIFERENCIA	4(2,1%) IC 95% (-7.3% a 11.5%)*	58(30%) IC 95% (20.3% a 39.0%)**	12(6.3%) IC 95% (-1.1% a 13.5%)*	0% IC 95% (-2.8% a 2.8%)*	10(5.2%) IC 95% (-2.2% a 12.5%)*	9(4.6%) IC 95% (-5.1% a 14.3%)*

* No existe una diferencia significativa entre ambas interpretaciones para un 95% de confianza.

** Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

Gráfico 5: Comparación en la interpretación de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas por el método convencional (CLSI) y la Interpretación por Cociente Inhibitorio para *Escherichia coli* (n=193)



LEYENDA

■ Categoría Sensible (Intr. Convencional)

■ Cepas interpretadas con respuesta terapéutica favorable (Intr. por cociente inhibitorio)

AM= Ampicilina, KF= Cefalotina, CRO= Ceftriaxone, AK= Amikacina, CN= Gentamicina, CIP=ciprofloxacino.

* No existe una diferencia significativa entre ambas interpretaciones para un 95% de confianza.

** Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

Por otro lado, con respecto a la comparación en la interpretación de sensibilidad de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE a los antibióticos del estudio por el método convencional (CLSI) y por el Cociente Inhibitorio; se observó una diferencia entre las interpretaciones de 4(11,8%) y 3(37,5%) para Gentamicina; en *E.coli* y *Klebsiella spp.* respectivamente; y ciprofloxacino con 1(12,5%) para *Klebsiella spp.*; sin embargo mostró una

diferencia significativa, a favor de más posibles opciones terapéuticas, para Ceftriaxone con 9(26.5%) con un IC95%(10.1% a 42.8%) en la *E.coli*.

Por otro lado, se observó que no hubo diferencia de casos entre ambas interpretaciones para Amikacina con 32(94.1%) y 8(100%); seguido de Cefalotina con 1(2.9%) y 8(100%); Ampicilina, con ninguna sensibilidad, para *E. coli* y *Klebsiella spp.* respectivamente; y Ciprofloxacino con 1(2.9%) para *E.coli*. (Tabla 10 y Gráfico 6)

Tabla 10: Comparación en la interpretación de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas por el método convencional (CLSI) y por el Cociente Inhibitorio para *Escherichia coli* (n=34) y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (n=8)

	Antibióticos estudiados	Interpretación Convencional (Categoría Sensible)	Interpretación por Cociente Inhibitorio	DIFERENCIA
E.coli (34)	AM	0%	0%	0 IC 95% (-10.2% a 10.2%)
	KF	1(2.90%)	1(2.90%)	0 IC 95% (-8.0% a 8.0%)
	CRO	1(2.90%)	10(29.4%)	9(26.5%)* IC 95% (10.1% a 42.8%) ₃
	AK	32(94.10%)	32(94.10%)	0 IC 95% (-13.9% a 13.9%)
	CN	22(64.70%)	26(76.50%)	4(11.8%) ** IC 95% (-9.7% a 31.9%)
	CIP	1(2.90%)	1(2.90%)	0 IC 95% (-8.0% a 8.0%)
Klebsiella spp(8)	AM	0%	0%	0
	KF	1(12.50%)	1(12.50%)	0
	CRO	1(12.50%)	3(37.50%)	2(25%) ***
	AK	8(100%)	8(100%)	0
	CN	5(62.50%)	8(100%)	3(37.5%) +
	CIP	5(62.50%)	6(75%)	1(12.5%) ++

₃ Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

* 7(21.1%) casos categorizados como resistentes, 2 (5.4%) casos categorizados como Intermedio.

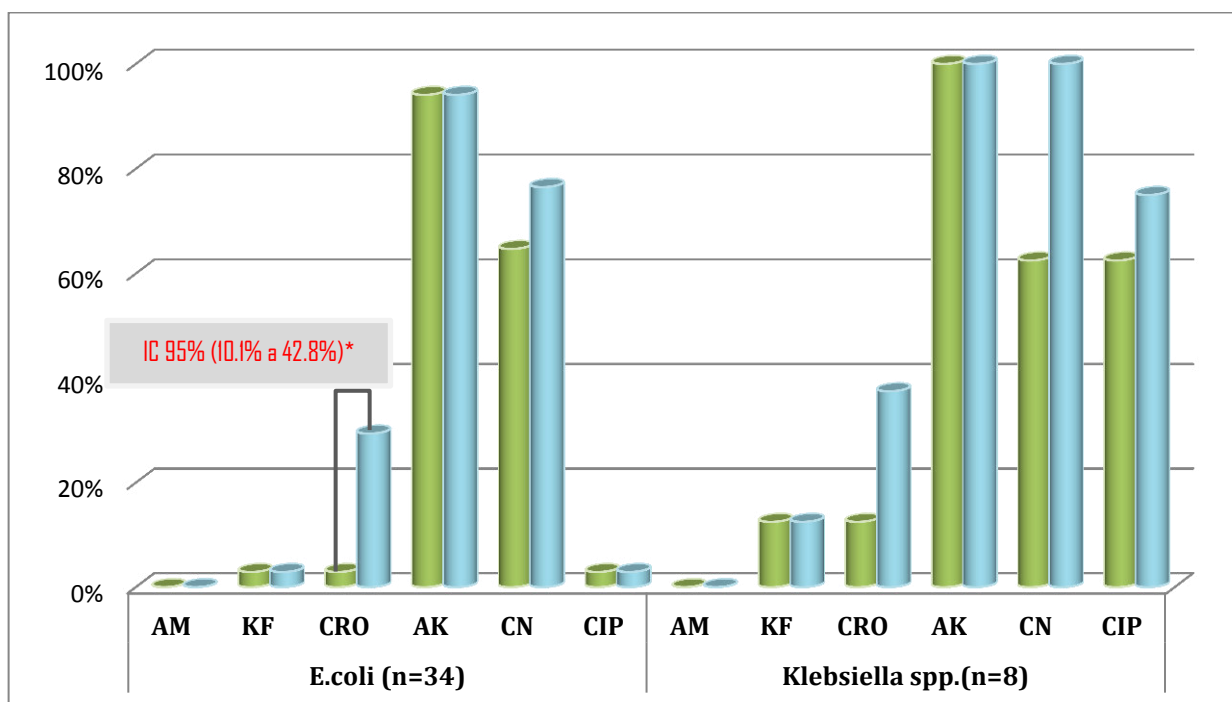
** 3(8.9%) casos categorizados como resistentes, 1(2.9%) casos categorizados como Intermedio.

*** 2(25%) casos categorizados como resistentes.

+ 1(12.5%) caso categorizado como resistente, 2(25%) casos categorizados como Intermedio

++1(12.5%) caso categorizado como intermedio.

Gráfico 6: Comparación en la interpretación de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas por el método convencional (CLSI) y por el Cociente Inhibitorio para *Escherichia coli* (n=34) y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (n=8)



■ Interpretación Convencional CLSI (Categoría Sensible)

■ Interpretación por Cociente Inhibitorio (Respuesta terapéutica favorable)

AM= Ampicilina, KF= Cefalotina, CRO= Ceftriaxone, AK= Amikacina, CN= Gentamicina, CIP=Ciprofloxacino.

*Existe una diferencia significativa de proporciones entre la interpretación por cociente inhibitorio frente a la interpretación convencional para un 95% de confianza.

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

El presente estudio nos muestra que *E. coli* fue aislado en más del 86% de las muestras de orina de pacientes ambulatorios del HONADOMANI San Bartolomé, resultado similar con las estadísticas previas realizadas en un estudio por Casellas JM et al, 2003 ⁽³⁾ y Chávez V. et al, 2010 ⁽¹⁷⁾. Las otras enterobacterias aisladas fueron *Klebsiella spp* (8.1%); *Proteus mirabilis* (3.1%); *Enterobacter spp.* (1.8%); y *Escherichia fergusonii* (0.4%).

Las cepas que fueron categorizadas como "sensible" y como "intermedio" mediante los puntos de corte de la CLSI por el método disco difusión (método convencional) (CLSI January 2014) ⁽²⁵⁾, todas ellas obtuvieron una interpretación de respuesta terapéutica favorable en las infecciones urinarias (éxito terapéutico) según el cociente inhibitorio, para ampicilina, cefalotina, ceftriaxone, amikacina, gentamicina y ciprofloxacino. Sin embargo, para el caso de las cepas interpretadas como "intermedio" para amikacina mediante los puntos de corte de la CLSI, tuvo una discrepancia con la interpretación por el cociente inhibitorio siendo ésta interpretada como una respuesta terapéutica no favorable en la IU. Este último caso mencionado puede argumentarse que habiéndose encontrado solo un caso categorizado intermedio para amikacina no representa necesariamente una realidad de interpretación para esta categoría.

Esta interpretación de respuesta terapéutica favorable de las cepas categorizadas como sensible e intermedio para los distintos antibióticos estudiados, puede deberse al uso del dato microbiológico (el MIC) de los uropatógenos cuyo MICs están por debajo de las concentraciones alcanzables de los antibióticos en orina, Nicolle LE ,1996 ⁽⁵⁾; como así lo muestra un estudio experimental, por Cárdenas D et al.,2014 ⁽⁴¹⁾ donde la alta concentración que puede llegar a tener el ciprofloxacino en orina por ser un antibiótico

concentración-dependiente, han podido llegar a causar un excelente efecto terapéutico en las infecciones urinarias presentando una cura en 2 días con una desaparición de síntomas en el 97% de los casos. Así mismo se confirma que para las cepas categorizadas como "intermedio" a la cefalotina son consideradas una interpretación de respuesta favorable en la eficacia terapéutica en las infecciones urinarias por el CI, mostrando coincidencia en lo que menciona el manual de la CLSI, 2014 ⁽²⁵⁾ donde la categoría "Intermedio" implica una eficacia clínica en localizaciones en las que los fármacos se concentra más fisiológicamente. Sin embargo, no se descarta la posibilidad para los demás antibióticos probados; puesto que para este estudio el número de cepas interpretadas como "intermedio" fue muy bajo.

Por otro lado, cabe resaltar los resultados obtenidos con las cepas interpretadas como "resistente"; donde la interpretación por el cociente inhibitorio (CI) se obtuvo en algunas de ellas una interpretación de respuesta terapéutica favorable a la infección urinaria para determinados antibióticos. Para el caso de los antibióticos Ceftriaxone (29.5%), Gentamicina (27.5%), Ciprofloxacino (12.4%) y Cefalotina (8.1%). En el caso de amikacina solo se encontró un caso. Estos casos interpretados como respuestas terapéuticas favorables en cepas categorizadas como resistentes se puede explicar por el hecho de que las altas concentraciones de aminoglucósidos alcanzadas en orina obtienen una buena respuesta clínica, Moore R. et al. ,1987⁽³³⁾. Sin embargo, en el presente estudio para los Betalactámicos, en especial para las cefalosporinas, se obtuvo un porcentaje de cepas del 29.5% con una interpretación de respuesta terapéutica favorable según el cociente inhibitorio, habiendo utilizado la menor concentración que todos estos antibióticos podrían alcanzar en orina; a pesar que el parámetro farmacodinámico más estrechamente asociado a una eficacia terapéutica es el tiempo mayor al MIC ($T > MIC$), Cantón Moreno R, 2003 ⁽¹³⁾

Si bien es cierto no hay estudios experimentales que confirmen una respuesta clínica utilizando la interpretación por cociente inhibitorio en las infecciones urinarias. Existe autores como Beltran C., 2004⁽²¹⁾ y Drusano GL, 1996 ⁽¹⁵⁾ que consideran que para los betalactámicos los cocientes inhibitorios pueden dar

una respuesta terapéutica con una actividad bactericida siempre que los valores del MIC y el inóculo bacteriano sean bajos. Esta diferencia obtenida en el presente estudio para la categoría "Resistente" a favor de la interpretación por el cociente inhibitorio se podría tener más opciones terapéuticas. Esto podría explicar el por qué los resultados que obtuvieron en un estudio experimental para la erradicación de *E. coli* de la orina vesical con amoxicilina-sulbactam demostraron la curación de esta infección con cepas categorizadas como "resistente", Casellas JM., 2001 ⁽⁷⁾. Otro estudio realizado en un modelo experimental de otitis media aguda demostró que las altas concentraciones en el sitio de infección conducen a un mayor cociente inhibitorio con cefuroxima y a su vez una mayor tasa de erradicación bacteriológica para una infección de otitis media aguda Parra S. ,2002 ⁽⁴²⁾.

En las 193 cepas de *E.coli* aisladas que eran sensibles, sólo se encontró una mayor opción terapéutica significativa para cefalotina (30%) interpretada por el cociente inhibitorio; esto se explica debido que el número de casos intermedio para los demás antibióticos fueron muy bajos. Sin embargo, estos resultados muestran que todavía podrían usarse más antibióticos como opciones terapéuticas cuando se utiliza la interpretación del antibiograma por el cociente inhibitorio, pudiendo ser esto una explicación en la falta de concordancia de la susceptibilidad antimicrobiana in vitro con las respuestas clínicas de las infecciones urinarias (Nicolle LE ,1996, William W. et al, 1973, Eileen M. Burd et al. ,2011) ^(5,6,8). Esta falta de concordancia también se vio en un estudio experimental realizado por Casellas JM et al., 2003 ⁽³⁾ donde los títulos inhibitorios de las orinas en cepas de *E. coli* resistentes a amoxicilina-sulbactam fueron capaces de predecir un efecto bactericida debido que la concentración del sulbactam en orina sobrepasa el valor del MIC, sin embargo estas cepas fueron reportados como "Intermedio" y "resistente" con la interpretación de manera convencional.

También en el presente trabajo se evaluó la comparación entre ambas interpretaciones de sensibilidad a las cepas productoras de betalactamasas, obteniéndose solo para Ceftriaxone (26.5%) una diferencia significativa para *E. coli* a favor de tener más opciones terapéutica posibles en la infección urinaria.

Esto se puede explicar por el hecho de que al evaluar la interpretación con el cociente inhibitorio tomamos como dato del MIC de los uropatógenos expresando el mecanismo de resistencia productora de enzimas betalactamasas. Además la capacidad de una betalactamasas para causar resistencia varía con su actividad, la cantidad y localización celular por organismos gram-negativos, Livermore DM., 1995 ⁽¹⁹⁾. Por otro lado también hubo casos de coincidencias con la interpretación convencional por CLSI, 2014 ⁽²⁵⁾ y por el cociente inhibitorio en el estudio para la ampicilina, cefalotina, amikacina y ciprofloxacino en *E. coli*; por lo que, con ambas interpretaciones obtendríamos los mismos resultados. Sin embargo, hay que considerar que para *Klebsiella spp.* sólo se obtuvo 8 cepas productoras de betalactamasas, el número de casos sería muy bajo para generalizar los casos.

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIÓN

1. En cepas categorizadas clínicamente como resistentes por la CLSI, se encontró que un grupo de ellas, utilizando la interpretación por cociente inhibitorio, determinados antibióticos podrían ser utilizados todavía como opción terapéutica en un 29.5% para ceftriaxone, 27.5% para Gentamicina, ciprofloxacino un 12.4% y cefalotina un 8.1%.
2. En cepas categorizadas clínicamente como sensible e intermedio por la CLSI, se encontró que en todas ellas, utilizando la interpretación por cociente inhibitorio, los antibióticos utilizados en el estudio podrían ser usados como opción terapéutica. A excepción de un caso para el antibiótico amikacina en la cepa categorizada como intermedio.
3. La sensibilidad en cepas de *E.coli*, no se mostró una diferencia significativa en la interpretación mediante el cociente inhibitorio frente a la interpretación según los criterios de la CLSI en determinados antibióticos del estudio, a excepción para cefalotina quien se mostró una diferencia del 30% a favor de más sensibilidad dado por la interpretación por cociente inhibitorio.
4. La sensibilidad en cepas de *E.coli* productoras de betalacmasa de espectro extendido (BLEE), no se mostró una diferencia significativa en la interpretación mediante el cociente inhibitorio frente a la interpretación según los criterios de la CLSI en determinados antibióticos del estudio, a excepción para ceftriaxone quien se mostró una diferencia del 26.5% a favor de más sensibilidad dado por la interpretación por cociente inhibitorio.

Por tal motivo la el uso del cociente inhibitorio en la interpretación del antibiograma nos podría dar mayores alternativas en la elección terapéutica siempre que dichos resultados sean valorados a través de un seguimiento del paciente por el médico, siendo así se disminuiría con ello los casos de resistencia, el uso de antibióticos de amplio espectro, que además pueden ser costosos, y poder modificar la dosis, etc.

CAPÍTULO VIII

8. RECOMENDACIONES

1. Se recomendaría aumentar el número de muestras para los estudios siguientes a fin de mejorar la precisión.
2. Determinar el MIC con métodos estandarizados de agar y caldo dilución.
3. Se recomienda determinar la concentración de antibióticos que alcanza en orina para la utilización en la fórmula del cociente inhibitorio.
4. Debido a que los casos de cepas categorizadas como intermedio fueron escasos se debería aumentar el número de muestra.
5. Implementar en los reportes de microbiología de los Laboratorio clínicos no solo con la interpretación clínica (S, I o R), sino además el valor del MIC y el cociente inhibitorio de los antibióticos reportados en el antibiograma para que los médicos lo puedan utilizar y así elegir la opción terapéutica con mayor probabilidad de éxito terapéutico.
6. Hacer un estudio con una población mayor de cepas productoras de BLEE aisladas de urocultivos positivo de pacientes con infección urinaria determinando la utilidad del cociente inhibitorio.
7. Se recomienda realizar un estudio de la respuesta clínica en pacientes ambulatorios con infección urinaria por cepas *E.coli* productoras y no productoras de betalactamasas de espectro extendido tratados con antibióticos considerados como posible opción terapéutica determinado por cociente inhibitorio.

CAPÍTULO IX

9. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. **Echevarría J, Sarmiento E.** Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta Médica Peruana. 2006; 23(1):26-31.
2. **DR. Wurgaft KA.** Infecciones del tracto urinario. REV. MED. CLIN. CONDES. 2010; 21(4): 629-633
3. **Casellas JM, Visser M, Coco B, Mac Dougall N, Cohen H, Soutric J, et al.** Actividad *in vitro* de niveles séricos y urinarios de Amoxicilina y amoxicilina-sulbactam sobre 820 cepas de *escherichia coli* aisladas de infecciones urinarias bajas extrahospitalarias. Revista chilena de infectología. 2003; 20 (1): 11-18.
4. **Levy G, SADI, SAU, SAM, SADEBAC.** Informe técnico: Intersociety Argentinean Consensus for Management of the Urinary Tract Infection – Part I. Buenos Aires, Argentina. Rev. Panam. Infectol 2007; 9(3):57-69.
5. **Nicolle LE.** Measurement and Significance of Antibiotic Activity in the Urine. In: Lorian V. Antibiotics in laboratory Medicine. 4th Ed. Baltimore, USA: Williams y Wilkins 1996; 793-812.
6. **Eileen MB, Sue Kehll K.** A critical Appraisal of the Role of the Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. Journal of Microbiology. 2011; 49(9):S34-S38.
7. **Casellas JM, Visser M, Tomé G, Cohen H, Soutric J, Arenoso H.** Erradicación de *Escherichia coli* de la orina vesical por amoxicilina-sulbactam. Actividad intrínseca del inhibidor. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2001; 19(5):206–210.
8. **Eudy W., Ph.D.** Correlations between *in vitro* sensitivity testing and therapeutic response in urinary tract infections. Urology. 1973; 2:519-522.
9. **Klastersky J, Daneau D, Swings G, and Weerts D.** Antibacterial Activity in Serum and Urine as a Therapeutic Guide in Bacterial Infections. J Infect Dis. 1974; 129 (2): 187-193.
10. **Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, Millar MA, Mihara G, Lowery YG.** Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. New Engl J Med 1974; 291:1159 -63.
11. **Barger A, Fuhst C, and Wiedemann B.** Pharmacological indices in antibiotic therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 52:893–898.
12. **Soriano F.** Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia. An Esp Pedia tr 2002; 56 (supl 1): 25-30.
13. **Cantón Moreno R.** Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración. Revista Clínica Española. 2003; 203(12):608-11.
14. **Niels F.-Moller.** Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. International Journal of Antimicrobial Agents. 2002; 19: 546- 553.

15. **Drusano GL, Goldastein Fw.** Relevance of the Alexander Project: Pharmacodynamic considerations. *J. Antimicrob Chemother* 1996; 38(Suppl A): 141-154.
16. **Dean R, Herkiky E, McGuire EJ.** The accuracy of antimicrobial disk sensitivity testing in urinary tract infections. *The Journal of Urology.* 1978; 120(1):80-81.
17. **Chávez V, Gallegos S y Arce CA.** Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. *Gac Méd Méx.* 2010; 146(4):269-273.
18. **Caicedo P, Martínez T, Meneses D, Imbachí I, Mahe P, Ramirez E.** Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario san jose de popayán, Colombia entre enero y diciembre de 2008. *Urol.colomb.* 2009; 18(3):45-52.
19. **Livermore DM.** Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.*1995;8: 557-84.
20. **Bantar C, Nicola F, Arenoso H et al.** Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amoxicillin-Sulbactam, a Novel Aminopenicillin- β -Lactamase Inhibitor Combination, against *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6): 1503-1504.
21. **Beltrán C.** Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Revista chilena de infectología.* 2004; 21 (Supl 1): S39-S44.
22. **Núñez BF.** Farmacocinética y Farmacodinamia. *Farmacología clínica de los antibióticos. Uso racional de antibiótico.* 2010; 4: 10-16.
23. **Soriano F.** Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (8):000-000.
24. **Cantón E, De la Rosa M, Gobernado M, Gómez D, Cándido A, González C, et al.** Antibióticos. Criterios de uso Racional y Guía Práctica Terapéutica. En: Erea E, Mensa J. *Antimicrobianos y criterios de uso racional: Módulo 4.* Doyma. colección "biblioteca básica". 2001;7-185
25. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24.** January. 2014; 34(1).
26. **Kahlmeter G, Brown DF, Goldstein FW, MacGowan AP, Mouton JW, Osterlund A, et al.** European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52:145-8.
27. **Carrillo R, Zavaleta M, Haidee, Carrillo DM, Carrillo CA.** La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Revista de la Facultad de Medicina (México)* 2013; 56(3): 5-11.
28. **Turnidge J, Paterson DL.** Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 391-408.
29. **Harold CN, Paul D.** The Inhibitory Quotient. *Bulletin of the New York Academy of Medicine.*1983; 59(5): 430-442.
30. **Edberg SC, Chu A.** Determining antibiotic levels in the blood. *Am J Med Technol* 1975; 41:99-105.
31. **Bamberger DM, Foxworth JW, Bridwell DL, Shain CS, Gerdin DN:** Applications, Significance of, and Methods for the Measurement of Antimicrobial Concentrations in Human Body Fluids. In: Lorian V. *Antibiotics*

- in Laboratory Medicine, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 719–814.
32. **Vives EA, Medvedovsky D y Rothlin R.** Aminoglucósidos. Farmacología. Farmacología II. 2004. Disponible en: <http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/aminoglucosidos.pdf>
 33. **Moore R, Paul S. Lietman and Craig R. Smith.** Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. J Infect Dis. 1987; 155 (1): 93-99.
 34. **Bamberger DM, Foxworth JW, Bridwell DL, Shain CS, Gerdin DN:** Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood and urine concentrations in humans. In: Lorian V. Antibiotics in Laboratory Medicine, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 719–814
 35. **Brugueras MC, García MM y Díaz RS.** Actualidad de las quinolonas. Revista Cubana Farm. 2005; 39 (1): 1-1
 36. **Alós JI.** Quinolonas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(5):261-8
 37. **Swartzberg J, MD.** Antimicrobial Therapy Guide. Pediatric Therapy Guide in Collaboration with. Fourth Edition.
 38. **Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss, Birmingham MC and Schentag JJ.** Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1993; 37(5): 1073-1081
 39. **Manzur GA.** Escalas lineales y logarítmicas. México, D. F. 2010: 40–52.
 40. **Altman D, Machin D, Bryant T, Gardner M.** Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines, 2nd Edition. April 2000, BMJ Books. 254 pages.
 41. **Cárdenas D, Cárdenas M.** Eficacia de ciprofloxacina 1 gramo de liberación prolongada en toma única en infección del tracto urinario bajo, en pacientes de sexo femenino mayores de 18 años, Hospital Vicente Corral Moscoso, mayo-julio 2013. Tesis. Cuenca- Ecuador. 2014. 71p.
 42. **Parra S.** Modelo experimental de otitis media aguda causada por "Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae" solos y asociados. Tesis inédita de la Universidad Complutense de Madrid. Tesis. Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Microbiología. 2002.

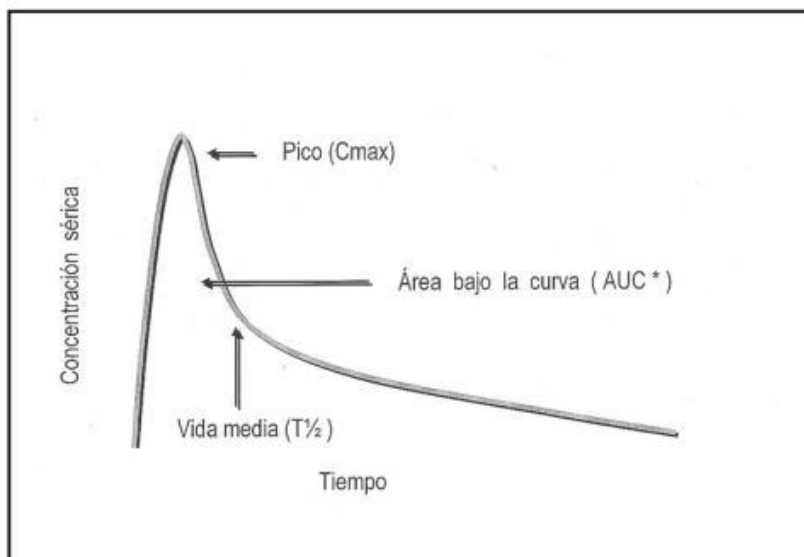
CAPÍTULO X

ANEXOS

Anexo 1

PARÁMETRO FARMACOCINÉTICA CURVA CONCENTRACIÓN-TIEMPO.

**AREA UNDER CURVE*



Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos - C. Beltrán B.

Anexo 2

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS SEGÚN SU EFECTO BACTERICIDA.

Efecto concentración-dependiente

Aminoglucósidos
Fluorquinolonas
Metronidazol

Efecto tiempo-dependiente

Efecto poco persistente:

Betalactámicos
Eritromicina
Claritromicina
Clindamicina
Linezolid

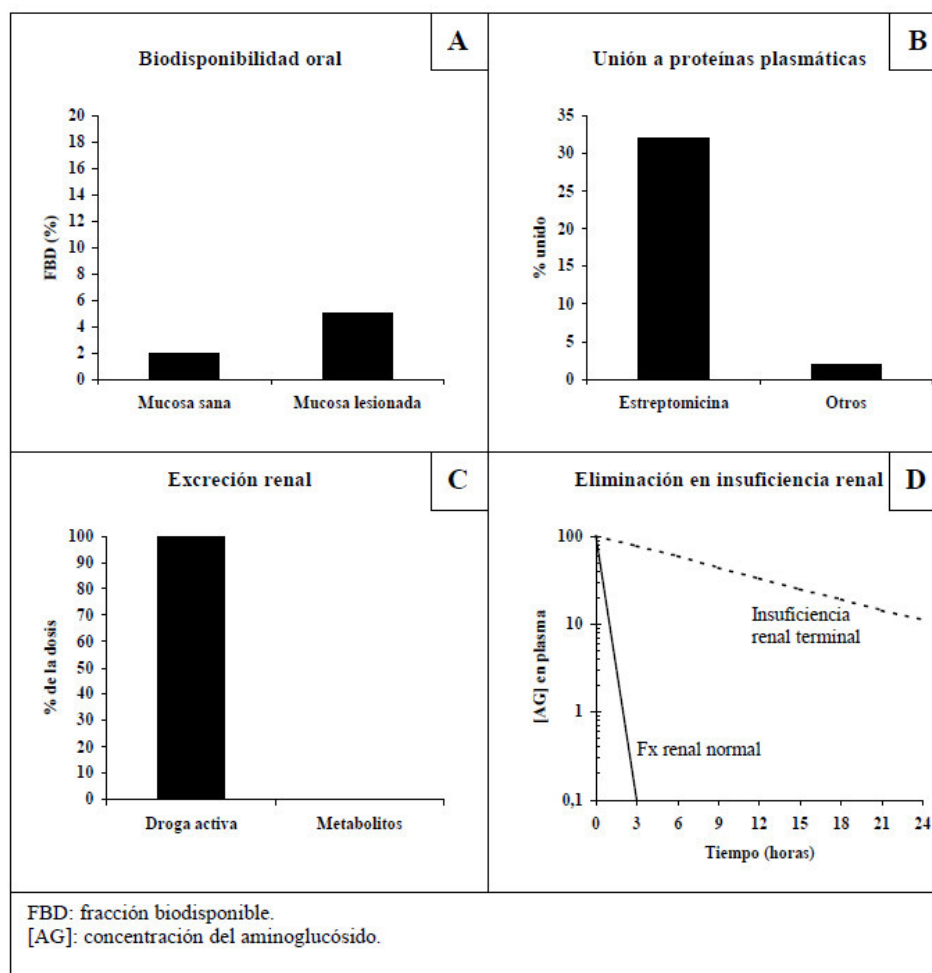
Efecto más persistente:

Zidovudina
Telitromicina
Tetraciclinas
Glucopeptidos
Quinupristina/dalfopristina

Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma

Anexo 3

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS



E. A. Vives, D. Medvedovsky y R. Rothlin. AMINOGLUCÓSIDOS

Anexo 4

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICAS DE BETALACTAMICOS.

Antibiótico	Dosis	Concentración pico de dosis	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar
<i>Penicilinas naturales</i>						
Bencilpenicilina	2 mU	20 µg/ml	0.5	50-60	70	Sí
Penicilina V	250 mg	3 µg/ml	0.5	75-85	20-40	Sí
Penicilina procaína	300.000 U	0.9 µg/ml				
Penicilina benzatina	1.2 mU	0.09 µg/ml				
<i>Penicilinas resistentes a penicilinasas</i>						
Cloxacilina oral	500 mg	7.5-14 µg/ml	0.5	95	80	Sí
<i>Aminopenicilinas</i>						
Ampicilina IV	1 g	40 µg/ml	1-1.3	20	70	Sí
Amoxicilina oral	1 g	7.5 µg/ml	1-1.3	20	70	Sí
<i>Penicilinas de amplio espectro</i>						
Ticarcilina	3.5 g	210 µg/ml	1.2	45	80	Sí
Piperacilina	4 g	240 µg/ml	1.0	16	60-90	Sí
<i>Cefalosporinas de primera generación</i>						
Cefazolina	1 g	180 mg/l	1.8	80	95	Sí
Cefalotina	1 g	50 mg/l	0.7	70	70	Sí
<i>Cefalosporinas de segunda generación</i>						
Cefamandol	1 g	90 mg/l	0.8-1	75	> 90	Sí
Cefuroxima oral	0.5 g	7 mg/l	1.4	40	90	Sí
Cefoxitina	1 g	110 mg/l	0.8	70-85	Sí	
Cefonicid	2 g	260 mg/l	4.5	98	95	Sí
Cefmetazol	2 g	140 mg/l	1-1.5	85	75	Sí
Cefotetán	0.75 g	40-130 mg/l	1.7	90	95	No
<i>Cefalosporinas de tercera generación</i>						
Cefoperazona	1 g	74-152 mg/l	2.1	87	30	Sí (notable)
Cefotaxima	1 g	80 mg/l	1	40	80	Sí
Ceftazidima	1 g	80 mg/l	1.8	20	85	Sí
Ceftizoxima	1 g	80 mg/l	1.8	30	90	Sí
Ceftriaxona	1 g	150 mg/l	8	90	50	Sí (notable)
<i>Cefalosporinas de cuarta generación</i>						
Cefepime	2 g	130 mg/l	2	< 20	85	No
<i>Carbapenémicos</i>						
Imipenem	1 g	70 mg/l	1	10	75	Sí
Meropenem	1 g	55 mg/l	1	< 20	70	Sí
<i>Monobactámicos</i>						
Aztreonam	1 g	100 mg/l	1.7	60	70	Sí

Mar Marín y Francesc Gudio. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;

21(1):42-55

Anexo 5

FICHA DE TRABAJO

APELLIDO Y NOMBRE: _____ FECHA: _____
EDAD: _____ SEXO: _____ HISTORIA CLINICA: _____

IMFORME DEL UROCULTIVO

CULTIVO: _____
RECuento DE COLONIAS: _____
IDENTIFICACION DE LA BACTERIA: _____

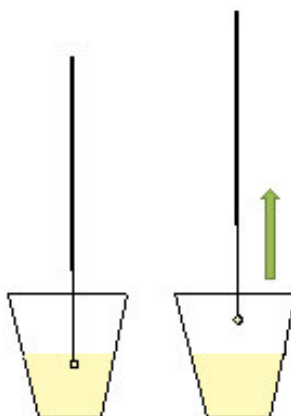
ANTIBIOGRAMA

Abrev.	Antibióticos	Diámetro (Mm)	Interpretación	MIC	CI	Vitek MIC	Interpretación
AM	Ampicilina						
KF	Cefalotina						
CRO	Ceftriaxone						
AK	Amikacina						
CN	Gentamicina						
CIP	Ciprofloxacino						

Anexo 6

Método del asa calibrada

(1) Usando la asa calibrada flameada y enfriada; mantener el asa verticalmente, y sumergir solamente el aro por debajo de la superficie de la muestra de orina, sin centrifugar y bien mezclada.



(2) Llevar una asada de la orina bien mezclada sobre la placa de agar sangre haciendo una línea a lo largo y por el centro del agar estriar la orina mediante una serie de pases en ángulos de 90 grados a través del inóculo.

(3) Para el aislamiento de colonias usar agar MacConkey siguiendo el paso anterior.

Anexo 7

Método de difusión con disco según CLSI

1. Preparación del inóculo para las pruebas de difusión por disco

1.1. Turbidez estándar para la preparación del inóculo

Para estandarizar la densidad del inóculo del antibiograma, debe usarse un patrón de turbidez de BaSO₄ equivalente al 0,5 de la escala de McFarland o su equivalente óptico (por ejemplo, una suspensión de partículas de látex).

1.2. Preparación del inóculo

1.2.1. Método de suspensión directa de colonias

(1) Preparar el inóculo haciendo una suspensión salina de las colonias aisladas seleccionadas de la placa de agar Mac conkey después de 18 a 24 horas de incubación.

(2) Ajustar la turbidez de la suspensión hasta que sea equivalente al estándar 0,5 de la escala de McFarland (**Figura 2**)

2. Procedimiento para la realizar la prueba de difusión con discos

2.1. Inoculación de las placas

(1) Después de haber ajustado la turbidez de la suspensión del inóculo, se sumerja un hisopo de algodón estéril en la suspensión ajustada. Posteriormente se rota varias veces y presionando firmemente el hisopo por las paredes del tubo.

(2) Se Inoculó la superficie seca de una placa de agar Mueller- Hinton estriando con el hisopo toda la superficie del agar estéril. Se repitió este procedimiento estriando dos veces más el hisopo, rotando la placa aproximadamente 60° cada vez para asegurar una distribución homogénea del inóculo. Como paso final, se debe estriar el hisopo por el borde del agar **(Figura 3)**.

2.2. Dispensación de los discos en las placas de agar inoculadas

- (1) Depositar la batería de discos de antimicrobianos que se trabajaron en el estudio, correspondiente para enterobacterias de aislados urinarios, sobre la superficie inoculada del agar.
- (2) Cada disco debe presionarse para asegurar un contacto completo con la superficie del agar. Los discos serán colocados individualmente distribuyéndose de manera equidistante uno del otro con una separación de 35mm de centro a centro.
- (3) Invertir las placas y colocarlas en la incubadora 37 °C.

3. Lectura de las placas e Interpretación de los resultados.

- (1) Las placas se examinarán después de 24 horas de incubación.
- (2) Medir el diámetro de los halos con inhibición completa (a simple vista), incluyendo el diámetro del disco. Medir los halos redondeando al milímetro entero más cercano, usando una regla que se colocó en la parte posterior de la placa invertida **(Figura 4)**

- (3) Los datos se registraran en la ficha de resultados por cada paciente; donde posteriormente se formó una base de datos en Excel clasificado para cada antibiótico en estudio.
- (4) Interpretar los tamaños de los halos de inhibición refiriéndose a las Tablas 2A del documento CLSI M100-S24 (25).

Anexo 8

Concentración de los antibióticos en estudio, en sangre y orina de personas con función renal normal

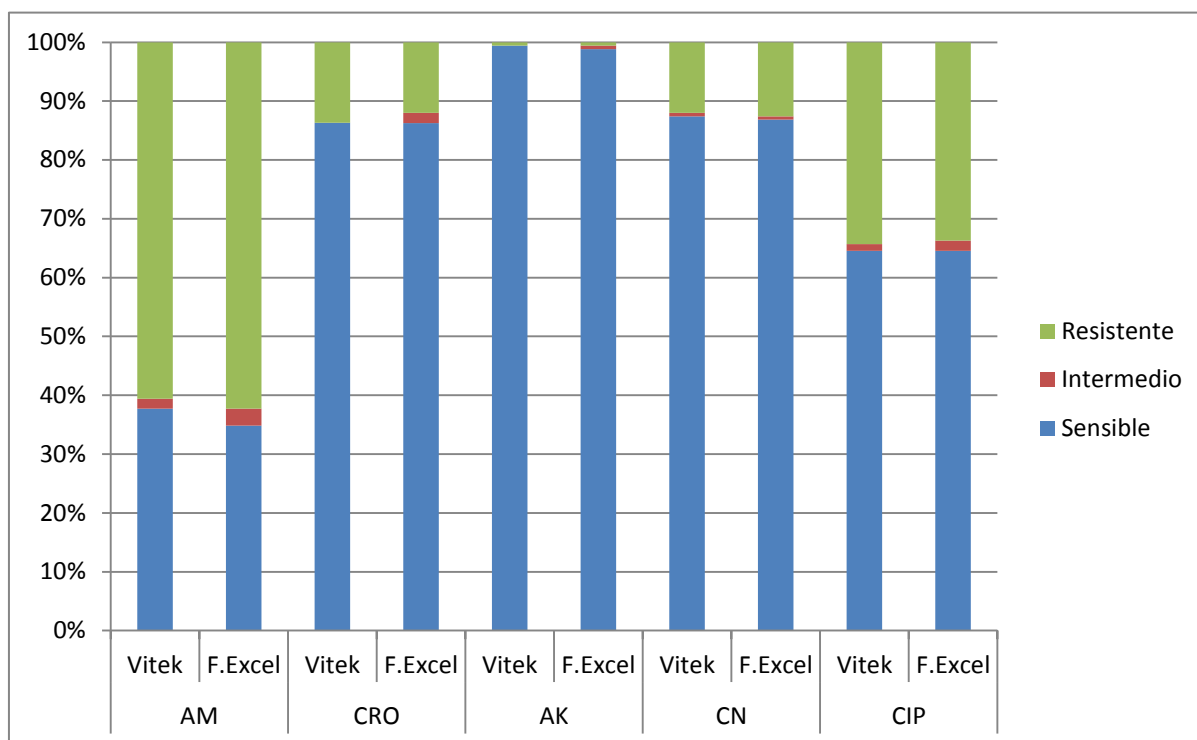
ANTIBIOTICOS	NIVEL EN SANGRE(µg/ml)	NIVEL EN ORINA (µg/ml)	RUTA	DOSIS TERAPEUTICO
Ampicilina ⁽³⁴⁾	1-3 10-25	160-700	PO IV	500 mg 1-2 g 4h.
Cefalotina ⁽³⁴⁾	10-20	707	IM	500mg 6h
Ceftriaxone ⁽³⁴⁾	130	549-995	IM/IV	1g
Gentamicina ⁽³⁴⁾	8-10	400-500	IM/IV	1-1.7 mg/Kg 8h
Amikacina ^(34,39)	17-25	170-1,720	IV	300mg
Ciprofloxacino ^(34,37)	4-5	200-400	PO	250-750 mg 12h

(34) Bamberger DM, Foxworth JW, Bridwell DL, Shain CS, Gerdin DN: Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood and urine concentrations in humans. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 5th Ed., edited by Lorian V, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 719–814

(37) Swartzberg J, MD. *Antimicrobial Therapy Guide. Pediatric Therapy Guide in Collaboration with. Fourth Edition*

Anexo 9

Distribución según la categorización por la CLSI para el sistema Vitek y la formula semilogaritmica de Excel.



Distribución según la categorización por la CLSI para el sistema Vitek y la formula semilogaritmica de Excel

	MIC (VITEK)			MIC (FORMULA DE EXCEL)		
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente
AM	66(37.7%)	3(1.7%)	106(60.6%)	61(34.9%)	5(2.9%)	109(62.3%)
CRO	151(86.3%)	0%	24(13.7%)	151(86.3%)	3(1.7%)	21(12.0%)
AK	169(99.4%)	0%	1(0.6%)	168(98.8%)	1(0.6%)	1(0.6%)
CN	153(87.4%)	1(0.6%)	21(12.0%)	152(86.9%)	1(0.6%)	22(12.6%)
CIP	113(64.6%)	2(1.1%)	60(34.3%)	113(64.6%)	3(1.7%)	59(33.7%)

Anexo 10

Grado de concordancia del MIC determinado para el sistema Vitek y la formula semilogaritmica de Excel.

		Valor de Índice Kappa	Rango de referencia	Concordancia
AM	Vitek	0.918	0.80-1.00	Muy buena concordancia
	Formula Excel	IC 95% (0.8615 a 0.9755)		
CRO	Vitek	0.904	0.80-1.00	Muy buena concordancia
	Formula Excel	IC 95% (0.8161 a 0.9927)		
AK	Vitek	0.665	0.60-0.80	Buena concordancia
	Formula Excel	IC 95% (0.0478 a 1.00)		
CN	Vitek	0.975	0.80-1.00	Muy buena concordancia
	Formula Excel	IC 95% (0.9251 a 1.00)		
CIP	Vitek	0.963	0.80-1.00	Muy buena concordancia
	Formula Excel	IC 95% (0.9228 a 1.00)		